



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**FUNCIONALIZACIÓN
PERIFÉRICA DE
DENDRÍMEROS RÍGIDOS
DE TETRAFENILMETANO**

Sandra Campaña Rodríguez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

**Funcionalización periférica de
dendrímeros rígidos de tetrafenilemtano**

Dña. Sandra Campaña Rodríguez

*Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al
Reglamento, y declaro que:*

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 11 de Octubre de 2019

Fdo. Sandra Campaña Rodríguez.





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Funcionalización periférica de
dendrimeros rígidos de tetrafenilemtano

Dña. Mercedes Torneiro Abuin

D. Massimo Lazzari

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. **Sandra Campaña Rodríguez**, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 11 de Octubre de 2019

Fdo. Mercedes Torneiro Abuin.

Fdo. Massimo Lazzari.



*A Rafa por su comprensión y
apoyo incondicional y a mi
Madre por todos sus esfuerzos.*





Agradecimientos

Quiero agradecer a los directores de mi tesis Mercedes Torneiro y Massimo Lazzari por la oportunidad que me brindaron, así como el trato y todas las enseñanzas recibidas.

Quiero agradecer a todos mis compañeros de laboratorio Julio Urzúa, Daniel González, María Jesús Roca, Manuel Gómez, Eduardo Bordallo y Daniela Reggio por los buenos momentos y su ayuda.

También quiero agradecer al profesor Antonio Rumbo por todos sus consejos.

A todo el personal que forma parte de la unidad de Espectrometría de Masas y de la sección de resonancia magnética nuclear, en especial a M^a Carmen Mosquera Losada.

Agradecer también la ayuda recibida a los técnicos de laboratorio Juan Carlos Gregorio, Laura Alicia Acevedo, Noela Torrente y Pablo Cajareville.

Agradecer la financiación recibida por los organismos:

- MINECO y FEDER (MAT2013-42425-R)
- MICINN y FEDER (PGC2018-101047-B-100).

Por último, agradecer a mi familia y amigos en especil a Rafa, a mi Madre y a mis amigas Miren, Raquel y Inés.



Abreviaturas

Ac	Acetato
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	Ácido fólico
AINEs	Antinflamatorios no esteroideos
ALA	Ácido 5-aminolevulínico
ARN	Ácido ribonucleico
d	Doblete
DLEDs	Dendrimer light-emmiting diodes
DOX	Doxorubicina
EPR	Efecto de permeabilidad y retención aumentada
Equiv	Equivalente
fig.	Figura
5-Fu	5-fluoracilo
h	Hora
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LPS	Lipopolisacáridos
m	Multiplete
M^+	Ion molecular
M_n	Peso molecular promedio en número
M_w	Peso molecular promedio en peso
MALDI	Ionización por desorción láser asistida por matriz
min	Minuto
MN	Medicina nuclear
MoAb	Anticuerpos monoclonales
MS	Espectrometría de masas
MTX	Metotrexato

OLEDs	Organic light-emmiting diodes
PAMAM	Poli(propilenamina)
PDT	Terapia fotodinámica
PEG	Polietilenglicol
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIC	Micelas polianiónicas
PLL	Poli(L-lisina)
POPAM	Poli(amidoamina)
PPH	Poli(fosforohidrazona)
PPI	Poli(propilenimina)
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
s	Singlete
SDS	Dodecilsulfato sódico
SEC	Cromatografía de exclusión por tamaños
SiRNA	ARN pequeño de interferencia
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TAC	Tomografía axial computarizada
TBA	Tetrabutilamonio
TC	Tomografía computarizada
Tf	Trifluorometanosulfonato (triflato)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
u.a.	Unidades arbitrarias
UV-VIS	Ultravioleta-visible

Índice

INTRODUCCIÓN.....	17
1. Dendrímeros.....	19
2. Síntesis de dendrímeros	21
2.1. Método divergente.....	21
2.2. Método convergente	22
2.3. Método doble fase	24
3. Tipos de dendrímeros.....	24
3.1 Dendrímeros rígidos	28
4. Características de los dendrímeros.....	33
5. Aplicaciones de los dendrímeros (catálisis, materiales y biomedicina).....	38
5.1. Aplicaciones en catálisis.....	39
5.2. Elaboración y modificación de materiales.....	41
5.3. Aplicaciones biológicas.....	43
5.3.1. Sensores biológicos.....	43
5.3.2. Obtención de imágenes biológicas.....	46
5.3.3. Administración de fármacos	50
5.3.3.1. Profármacos basados en dendrímeros.....	51
5.3.3.2. Dendrímeros para la encapsulación de medicamentos	57
5.3.4. Uso de dendrímeros para terapia génica	61
5.3.5. Dendrímeros con actividad biológica.....	64
5.3.6. Medicinas basadas en dendrímeros.....	70
OBJETIVOS.....	73
DISEÑO DE ESTRUCTURAS Y ESTRATEGIA DE SINTESIS.....	77

ANTECEDENTES	85
1. Síntesis de una Unidad Terminal (DG1)	87
1.1. Ruta 1: unidad terminal con espaciadores amida.....	87
1.2. Ruta 2: unidad terminal con espaciadores etinileno.....	88
1.3. Ruta 3: Unidad terminal con espaciadores etileno.....	91
2. Síntesis del dendrímero G1	95
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	99
1. Intento de síntesis del dendrímero de segunda generación.....	101
1.1. Síntesis del dendrón DG2-CO ₂ Et.....	101
1.2. Síntesis del núcleo.	104
1.3. Primera síntesis de G2.	105
2. Síntesis mejorada de los dendrímeros G1 y G2.....	109
2.1. Síntesis del triflato 10.	109
2.2. Síntesis de los dendrones de primera generación 13 y 26.....	112
2.3. Síntesis de la unidad de ramificación 27.....	116
2.4. Síntesis de DG2-CO ₂ Et y DG2-CO ₂ C ₁₂ H ₂₅	117
2.5. Síntesis de DG3	119
2.6. Síntesis de los dendrímeros.....	120
2.6.1. Síntesis de G1-CO ₂ Et	121
2.6.2 Síntesis de G2-CO ₂ Et	122
2.6.3. Intento de síntesis de G3	123
2.6.4. Síntesis de G2'-CO ₂ Et.....	127
3. Hidrólisis de los dendrímeros	128
3.1. G1'-COOH y G1'-COONa	129
3.2. G1-COOH y G1-COONa.....	130
3.3. G2'-COOH y G2'-COONa	131
3.4. G2-COOH y G2-COONa.....	131

CARACTERIZACIÓN Y PROPIEDADES DE LOS DENDRÍMEROS	133
1. Espectros de RMN.	135
2. Espectrometría de masas.	143
3. Cromatografía de exclusión por tamaños (SEC).....	147
PROPIEDADES ÓPTICAS	151
PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	157
1. Procedimientos generales.....	159
2. Síntesis de los compuestos.	160
2.1. 4-Tritilbencenamida (20).....	160
2.2. Tetrafenilmetano (21).....	161
2.3. <i>tetrakis</i> (4-Yodofenil)metano (16).....	162
2.4. <i>tris</i> (4-Yodofenil)metanol (4).....	162
2.5. 4-(<i>tris</i> (4-Yodofenil)metil)fenol (5).....	164
2.6. 4-(<i>tris</i> (Yodofenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (10)	164
2.7. 4-(<i>tris</i> (4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-in-1-il)fenil)metil)fenil-trifluorometanosulfonato (6).....	165
2.8. Propiolato de dodecilo (22)	166
2.9. 4-(<i>tris</i> (4-(3-Dodecoxy-3-oxoprop-1-in-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (23).....	167
2.10. 4-(<i>tris</i> (4-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (12).....	168
2.11. 4-(<i>tris</i> (4-(3-Dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (24).....	169
2.12. Trimetil((2-(4- <i>tris</i> (4-(3-etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-fenil)etil)nil)silano (14).....	170
2.13. Trimetil((2-(4- <i>tris</i> (4-(3-dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-fenil)etil)nil)silano (25)	171
2.14. 4-(<i>tris</i> (4-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)feniletino (13) ..	172

2.15. 4-(<i>tris</i> (4-(3-Dodecoxi-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)feniletino (26).....	174
2.16. 4-(<i>tris</i> (4-(4-(<i>tris</i> (4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (17).....	175
2.17. Trimetil((4-(<i>tris</i> (4-yodofenil)metil)fenil)etinil)silano (27).....	176
2.18. Trimetil(4-(<i>tris</i> (4-(4-(<i>tris</i> (4-(3-etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)feniletinil)silano (18).....	177
2.19. Trimetil(4-(<i>tris</i> (4-(4-(<i>tris</i> (4-(3-dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)feniletinil)silano (28) y dendrímero G1'-CO ₂ Et	179
2.20. 4-(<i>tris</i> (4-(4-(<i>tris</i> (4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)feniletino (DG2-CO ₂ Et)	181
2.21. Dendrón protegido 28	182
2.22. Dendrón DG3.....	183
2.23. Dendrímero G1-CO ₂ Et.....	184
2.24. Síntesis de G2-CO ₂ Et.....	186
2.25. Dendrímero G2'-CO ₂ Et	187
2.26. Dendrímero G1'-COOH	188
2.27. Dendrímero G1-COOH.....	189
2.28. Dendrímero G2'-COOH	190
2.29. Dendrímero G2-COOH.....	191
2.30. Cálculo de rendimientos cuánticos	191
CONCLUSIONES	197
RESUMEN	201
ANEXO.....	217
ÍNDICE DE FIGURAS	245
ÍNDICE DE TABLAS	251
BIBLIOGRAFÍA	253

A large, light blue watermark of the USC logo is positioned diagonally across the center of the page. The logo consists of the letters 'USC' in a large, stylized font, with the full name 'UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' written in a smaller font below it.

INTRODUCCIÓN



1. Dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas tridimensionales pertenecientes al grupo de los polímeros, las cuales poseen una estructura en forma de estrella, pues su estructura parte desde un núcleo central que se va ramificando hacia el exterior. Los dendrímeros se caracterizan por tener una estructura química bien definida, tamaño manoscopio y a pesar de su elevado número de ramificaciones presentan una baja polidispersidad, además sus propiedades fisicoquímicas se asemejan a las de las biomoléculas, lo que convierte a los dendrímeros en compuestos interesantes para su utilización con fines biomédicos.

Estas moléculas hiperramificadas presentan la ventaja de que pueden ser modificadas para presentar un grupo funcional deseado de forma multivalente, de manera que su acción se incremente sinérgicamente, lo que se conoce como “efecto dendrítico”.

El “*efecto dendrítico*” se define como la característica que poseen los dendrímeros a mejorar las funciones de los grupos funcionales de interés, comparado con la actuación de estos por separado debido al carácter multivalente de los dendrímeros. Este efecto por lo general va aumentando positivamente según aumenta la generación, sin embargo, este efecto puede ser negativo a elevadas generaciones debido al impedimento estérico de los sustratos o interacciones indeseadas entre ellos al encontrarse muy cerca unos de otros.

En 1978 Vögtle y colaboradores¹ describieron una serie de moléculas sintéticas de tipo “cascada”, que fueron las primeras representaciones tangibles de compuestos con ramificaciones estables, se trataba de dendrímeros poli(propilenimina), PPI, sin embargo, solo obtuvieron compuestos de generaciones bajas (solo fue capaz de sintetizar hasta la segunda generación). No fue hasta mediados de los 80 cuando Newkome y

¹ E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.

colaboradores² por un lado y Tomalia³ por otro obtuvieron dendrímeros de altas generaciones y estructuras bien definidas mediante síntesis divergente. Desde entonces se han sintetizado numerosas estructuras dendríticas y se han desarrollado nuevos métodos de síntesis.

En 1985 Tomalia propuso que estas macromoléculas en forma de estrella se llamasen dendrímero, esta palabra proviene del griego *dendron* que significa árbol o rama, y el sufijo *mero* que significa fragmento.

La estructura de los dendrímeros parte de una unidad central multifuncionalizada o *núcleo* que se ramifica en tres dimensiones desde el interior hacia el exterior en capas regulares, finalizando en la periferia o superficie exterior del dendrímero que puede estar formada por un único grupo funcional o diferentes grupos funcionales. Estas capas regulares se denominan *generaciones*, mientras que las ramificaciones en forma de segmentos desde la unidad central reciben el nombre de *dendrones* y los grupos funcionales terminales a menudo se les denominan *periferia*. El extremo de un dendrón más próximo al centro del dendrímero se denomina *punto focal*.

Dependiendo de su naturaleza y de los grupos terminales, los dendrímeros pueden variar en forma, estabilidad, solubilidad, conformación (rígida o flexible) y viscosidad. El número de grupos funcionales se incrementa con cada número de generaciones (Fig. 1), y además estos grupos funcionales son los responsables de proporcionar propiedades únicas ya que si se cambia el grupo funcional las propiedades van a ser diferentes.

² G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.

³ a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roech, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132. b) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roech, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466-2468.

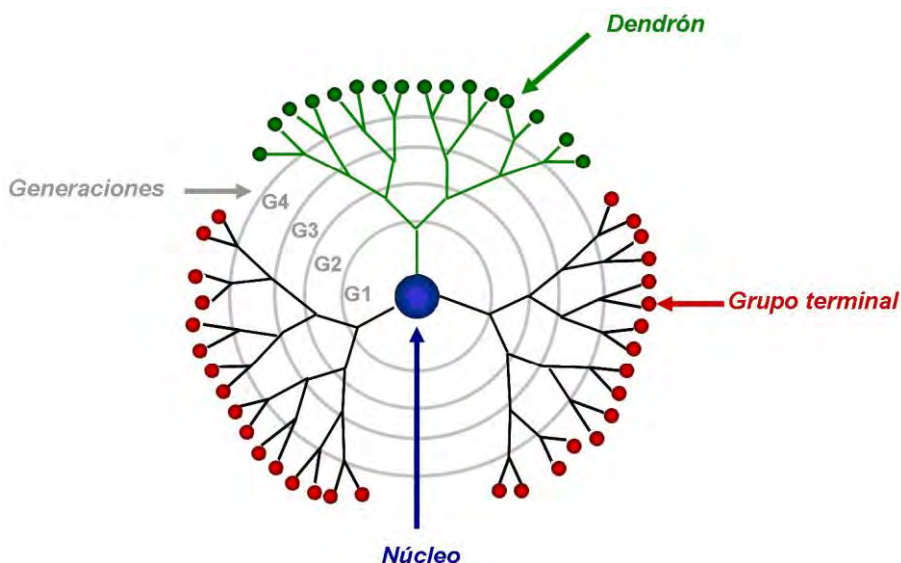


Figura 1. Estructura general de un dendrímero de cuarta generación.

2. Síntesis de dendrímeros

Para la síntesis de dendrímeros existen dos métodos principales: el método **divergente**, y el método **convergente**, las cuales han sido trascendentales en la evolución histórica de este tipo de estructuras, aunque actualmente existen otras estrategias de síntesis, como son los métodos de **doble fase**, **crecimiento de doble exponencial** y la **estrategia de acoplamiento ortogonal**, así como la síntesis basada en la *click chemistry*, o la síntesis de dendrímeros a través de interacciones intramoleculares para obtener moléculas autoensambladas (**síntesis por autoensamblaje**).

2.1. Método divergente

Este método (Fig. 2), fue desarrollado por los grupos de Tomalia³ y Newkome² en el año 1985 a partir del trabajo hecho por Vögtle¹ en 1978. Se basa en la síntesis del dendrímero paso a paso desde un núcleo

multifuncional que posee sitios reactivos para acoplarse con una unidad de ramificación, la cual presenta varios sitios protegidos y uno activo capaz de acoplarse con los grupos reactivos del núcleo y formar una molécula mayor. Posteriormente se activa este último mediante la desprotección de los grupos protegidos que provienen de la unidad de ramificación y que se encuentran en la periferia de esta nueva molécula, pasando a ser nuevos sitios de acoplamiento para adicionar más unidades de ramificación o la unidad terminal para obtener el dendrímero. Con cada etapa de acoplamiento se obtiene una nueva generación, de esta forma, al ir repitiendo esta secuencia sintética, va creciendo el dendrímero desde adentro hacia fuera, finalizando la síntesis con la funcionalización de la periferia del dendrímero.

En este método se requiere un gran exceso de unidad de ramificación, para asegurarnos de que se produzca el acoplamiento en todos los sitios reactivos. Además, al ir aumentando la generación hay más posibilidades de obtener defectos estructurales. Esto, junto con el exceso de la unidad de ramificación hace que los dendrímeros sean difíciles de purificar.

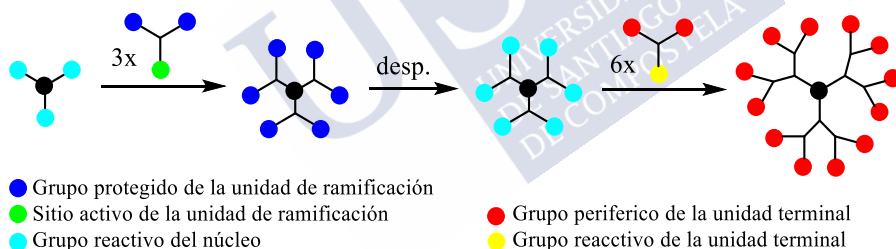


Figura 2. Estrategia de síntesis divergente de dendrímeros.

2.2. Método convergente

La estrategia de síntesis convergente fue desarrollada por el grupo de Fréchet y colaboradores⁴ y se produce en sentido opuesto a la síntesis

⁴ a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7646. b) M. A. Mintzer, M. W. Grinstaff, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 173-190.

divergente, ya que la síntesis se realiza desde la periferia hacia el núcleo (Fig. 3).

La síntesis se lleva a cabo mediante el acoplamiento de una unidad terminal con un grupo activo, unido a dos o más grupos periféricos que no reaccionan con la unidad de ramificación, que posee varios sitios reactivos y uno protegido (el punto focal), lo que permite la obtención del primer dendrón. Luego se procede a la activación en el punto focal, para posteriormente volver a acoplar con la unidad de ramificación o con el núcleo. Al acoplar con el núcleo, se obtiene el dendrímero de primera generación, sin embargo, si este último acoplamiento se realiza sobre una unidad de ramificación con un sitio protegido se puede continuar con la síntesis para obtener dendrones de generaciones superiores que se hacen reaccionar posteriormente con el núcleo. Finalmente se puede llevar a cabo la funcionalización de la periferia.

La ventaja con respecto al método anterior es que como hay un menor número de sitios activos en cada reacción no se necesita tanto exceso de unidad de crecimiento, por lo que proporciona compuestos con menos defectos estructurales y es más fácil de purificar. Sin embargo, presenta el inconveniente de que es difícil sintetizar dendrímeros con elevadas generaciones ya que al aumentar el tamaño del dendrón también aumenta el impedimento estérico a la hora de acoplar los dendrones al núcleo.

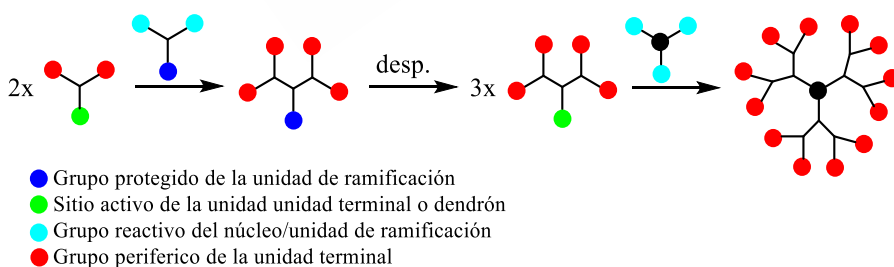


Figura 3. Síntesis convergente de dendrímeros.

2.3. Método doble fase

Descrito por primera vez por Wooley y col.⁵ (Fig. 4) consiste en la unión de grandes dendrones (obtenidos mediante síntesis convergente) con un elevado número de grupos funcionales protegidos y un grupo activo en el punto focal, llamados **hipermonómeros**, a la superficie de pequeños dendrímeros (obtenidos mediante síntesis divergente) con muchos grupos reactivos, estos pequeños dendrímeros se conocen como **hipernúcleos**.

Este método es una combinación de los dos anteriores y permite obtener dendrímeros de elevadas generaciones sin defectos estructurales.

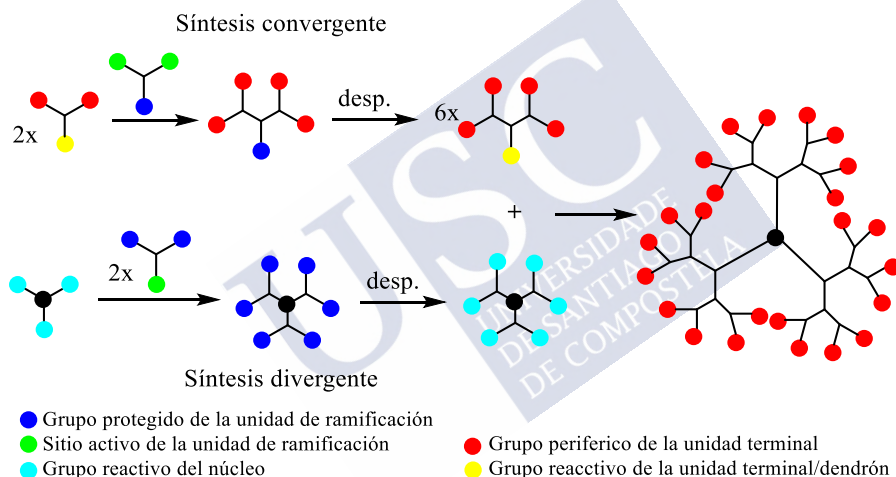


Figura 4. Método doble fase para la síntesis de dendrímeros.

3. Tipos de dendrímeros

La primera molécula dendrítica fue sintetizada por Vögtle en 1978,¹ a la que se le dio el nombre de dendrímeros **PPI** (fig. 5). Esta molécula presentaba una estructura tipo cascada que parte de un grupo diamino que

⁵ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252–4261.

siguiendo el método de síntesis divergente se hizo reaccionar mediante una reacción de Michael en presencia de acrilonitrilo y posteriormente se reduce para formar aminas y continuar con la síntesis. Actualmente los dendrímeros compuestos por grupos de naturaleza amino son conocidos como **POPAM** (poli(propilenamina)) (fig. 6), los cuales pueden ser fácilmente funcionalizados gracias a los grupos amino terminales.

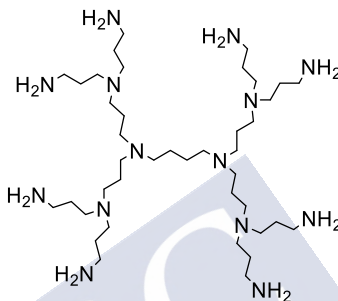


Figura 5. Estructura de un dendrímero PPI.

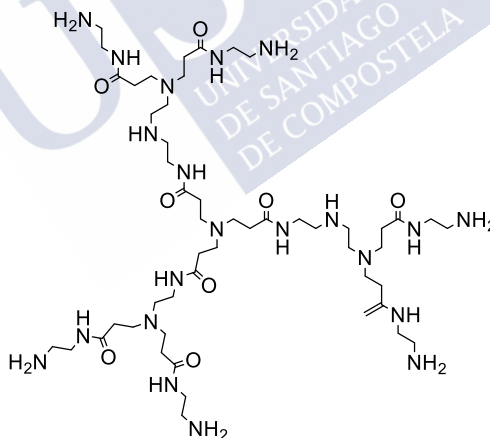


Figura 6. Estructura de un dendrímero PAMAM.

Los dendrímeros **PAMAM** (poli(amidoamina)) (fig. 7), se diferencian de los anteriores porque estos contienen enlaces amida en su estructura y son mucho más voluminosos, debido a sus grupos amida son fácilmente solvatados por disolventes polares y altamente estables frente a la hidrólisis,

el primero en sintetizar este tipo de dendrímeros fue Tomalia en 1985⁶. Debido a su síntesis sencilla, facilidad para obtener elevadas generaciones con buenos rendimientos y a sus propiedades son los dendrímeros más comercializados de la historia.

Otro tipo de dendrímeros basados en enlaces amida son los dendrímeros de polilisina, estos se obtienen por la condensación del aminoácido lisina y debido a su baja toxicidad estos dendrímeros tienen interesantes aplicaciones como agentes terapéuticos⁷.

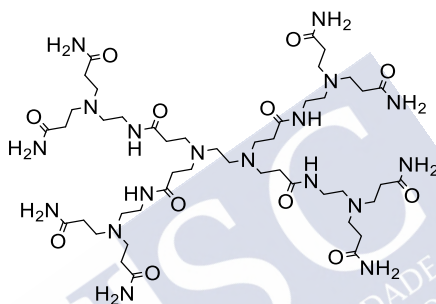


Figura 7. Estructura de un dendrímero PAMAM.

Los dendrímeros poliéter fueron sintetizados por Tomalia en 1987⁸ y más tarde en el grupo de Fréchet usaron por primera vez la síntesis convergente para obtener dendrímeros poli(aril éter)⁹. En el grupo de Fréchet también se sintetizó el primer dendrímero poliéster¹⁰, estos dendrímeros gracias a su arquitectura y a sus posibilidades de funcionalización presentan un gran interés debido a sus posibles aplicaciones terapéuticas y como sistemas de liberación de fármacos.

⁶ Tomalia DA, Baker H, Dewald J, Hall M, Kallos G, Martin S, Roeck J, Ryder J, Smith P, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.

⁷ F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, A. J. Rackstraw, *Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications*, Wiley-VCH, **2009**, 90

⁸ A. B. Padias, H. K. Hall, D. A. Tomalia, J. R. McConnell, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5305-5312.

⁹ M. Jayaraman, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996-12997.

¹⁰ C. J. Hawker, R. Lee, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4583-4588.

Los glicodendrimeros son estructuras dendriméricas carbohidratadas, las cuales son adecuadas para las uniones supramoleculares y el transporte de compuestos activos. Estos glicodendrimeros pueden tener las unidades carbohidrato en el núcleo, en las ramificaciones o en la periferia¹¹ (ver apartado 5.3.5.1).

Otro tipo de dendrimeros con interesantes aplicaciones biológicas son los dendrimeros iónicos. Los dendrimeros policationicos pueden actuar como micelas, Newkome y al.¹² fueron los primeros en sintetizar dendrimeros solubles en agua con cavidades internas hidrofóbicas donde se pueden incorporar moléculas huésped. Por otro lado, los dendrimeros policationicos pueden prepararse de tres formas diferentes, mediante la introducción de centros cargados positivamente durante la síntesis, la transformación de los grupos neutrales del dendrimer en grupos catiónicos, o a través de la incorporación de metales de transición en el dendrimer.

Los metalodendrimeros son compuestos con propiedades físicas, foto-físicas y catalíticas interesantes ya que combinan las características de los dendrimeros con los metales de transición. Los dendrimeros pueden incorporar el metal a sus estructuras mediante uniones supramoleculares o a través de enlaces covalentes y se clasifican según la posición del metal en el dendrimer: dendrimeros con núcleo metálico, complejados periféricamente con metales, con metales en las ramificaciones o que tienen metales en los puntos focales de las ramificaciones.

El primer dendrimer compuesto por heteroátomos sintetizado fue un polisiloxano, basado en silicio y lo obtuvieron en el grupo de Muzafarov.¹³ Entre los silicodendrimeros hay que diferenciar entre cuatro grupos, los polisilanos que contienen enlaces Si-Si en su estructura, los carbosilanos con unidades Si-C_n, los carbosiloxanos con unidades Si-O-C y los siloxanos con esqueleto Si-O-Si.

¹¹ N. Röckendorf, T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 217, 201–241.

¹² G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1207–1209.

¹³ E. A. Rebrov, A.M. Muzafarov, V.S. Papkov, A.A.Zhdanov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1989**, 309, 376-380.

Otro tipo de dendrímeros con heteroátomos son los fosforodendrímeros, los primeros dendrímeros que contenían átomos de fósforo neutros fueron descritos por el grupo de Launay en 1994.¹⁴

3.1 Dendrímeros rígidos

Los dendrímeros comunes son moléculas muy flexibles que abarcan un amplio espacio conformacional. Numerosos estudios han puesto de relieve que los dendrímeros presentan numerosas conformaciones en disolución en las cuales el interior del dendrímero presenta la mayor densidad de masa, es decir, está muy empaquetado (modelo *dense core*), con la posibilidad de que los grupos terminales de la periferia se introduzcan en el interior del dendrímero, fenómeno conocido como “backfolding”. Existe un grupo más pequeño de dendrímeros, denominados dendrímeros rígidos, en los cuales la libertad conformacional es mucho más reducida. El primero en desarrollar este tipo de dendrímeros fue Hart,¹⁵ quien sintetizó los que llamó supertripcenos, mediante reacciones de Diels-Alder. Estas moléculas presentan una disposición simétrica y cavidades internas que ofrecen la posibilidad de poder albergar moléculas huésped y además son muy estables térmicamente (fig. 8).

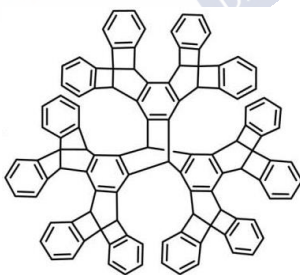


Figura 8. Supertripceno de Hart.

¹⁴ N. Launay, A. M. Caminade, R. Lahana, J. P. Majoral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1589-1592.

¹⁵ (a) H. Hart, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 27-34. (b) H. Hart, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6905-6912, (c) K. Shahiai, H. Hart, *J. Am. Chem.*, **1990**, 112, 3687-3688.

Cabe destacar la síntesis convergente de dendrímeros rígidos de fenilacetileno basados en acoplamientos de Sonogashira (fig. 9a) desarrollada por Moore y colaboradores. Además, han demostrado la importancia que tienen en la solubilidad de los dendrímeros pequeñas modificaciones en la periferia;¹⁶ los grupos periféricos *p-tert*-butilfenilo usados inicialmente mostraban una baja solubilidad y complicaciones para obtener elevadas generaciones y la modificación posterior de los grupos periféricos con 3,5-di-*tert*-butilfenilo produjo una mejora significativa de la solubilidad.

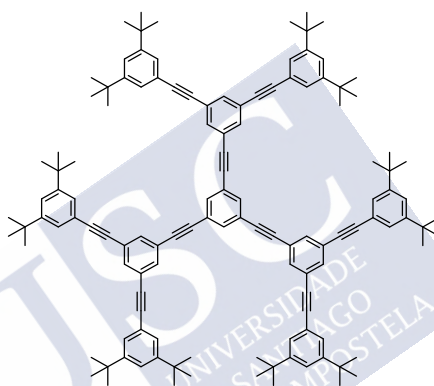


Figura 9. Dendrímero rígido de fenilacetileno de Moore.

La mayor parte de los dendrímeros rígidos son sistemas π -conjugados y presentan propiedades ópticas interesantes. Los primeros en sintetizar dendrímeros rígidos π -conjugados fueron Miller y Neenan, que llevaron a cabo la síntesis de los primeros dendrímeros hidrocarbonados basados exclusivamente en unidades de arenos, también usando la estrategia de síntesis convergente (fig. 10a).¹⁷ Müllen desarrolló otro tipo de dendrímeros poliarenos con un alto grado de ramificación, ensamblados tanto convergente

¹⁶ (a) J. S. Moore, Z. Xu, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 261-264. (b) J. S. Moore, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4416-4439.

¹⁷ (a) T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chem. Mater.* **1990**, 2, 346-349. (b) T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Bair, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1018-1025.

como divergentemente mediante ciclación Diels-Alder.¹⁸ Como núcleo utilizó, entre otros, tetrafenilmetano (fig. 10b).

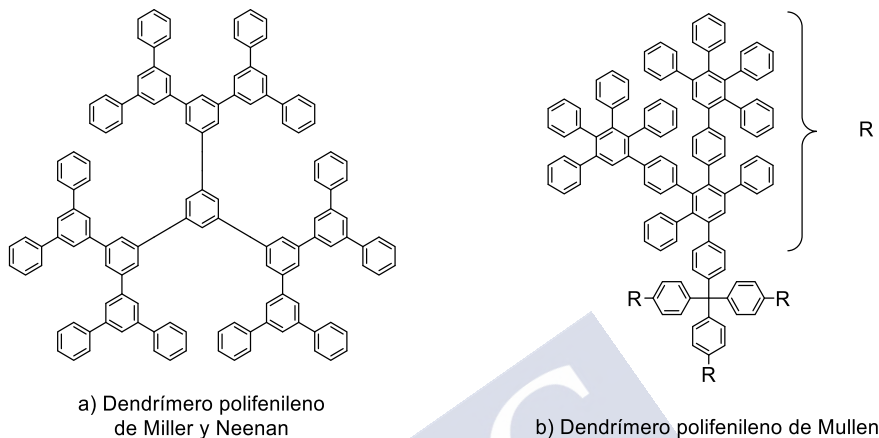


Figura 10. Dendrímteros rígidos de polifenileno.

Más recientemente, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado nuevos dendrímteros rígidos basados en unidades de tetrafenilmetano, con forma globular persistente y cavidades internas bien definidas.¹⁹ Estos dendrímteros estaban funcionalizados en la periferia con grupos metoxilo y se sintetizaron a través de reacciones de Sonogashira empleando diferentes estrategias y métodos de síntesis (síntesis convergente, divergente y doble fase).

En la estrategia convergente los dendrones de la generación correspondiente se acoplaron a un núcleo de *tetrakis*(4-yodofenil)metano. Así, se prepararon con éxito los dendrímteros de generación 1 y 2 con núcleo

¹⁸ (a) U. M. Wiesler, K. Müllen, *Chem. Commun.* **1999**, 2293-2294. (b) U. M. Wiesler, A. J. Berresheim, F. Morgenrohl, G. Lieser, K. Müllen, *Macromolecules* **2001**, *34*, 187-199. (c) Herrmann A, Mihov G, Vandermeulen GWM, Klok HA, Müllen K, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3925-3935.

¹⁹ (a) M. Torneiro M. A. Regueira, J. I. Urzua, A. Mouriño, ES P201031349 (**2010**), PCT/ES **2011/070631** (**2011**). (b) J. I. Urzua, M. A. Regueira, M. Lazzari, M. Torneiro, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 5641-5645. (c) J. I. Urzua, M. Torneiro, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13231-13238. (d) J. I. Urzua: Dendrímteros porosos con forma globular persistente. Tesis Doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2015**.

de tetrafenilmetano y conectores etnileno (fig. 11); sin embargo, el dendrímtero de tercera generación no pudo purificarse, debido a su elevada polaridad.

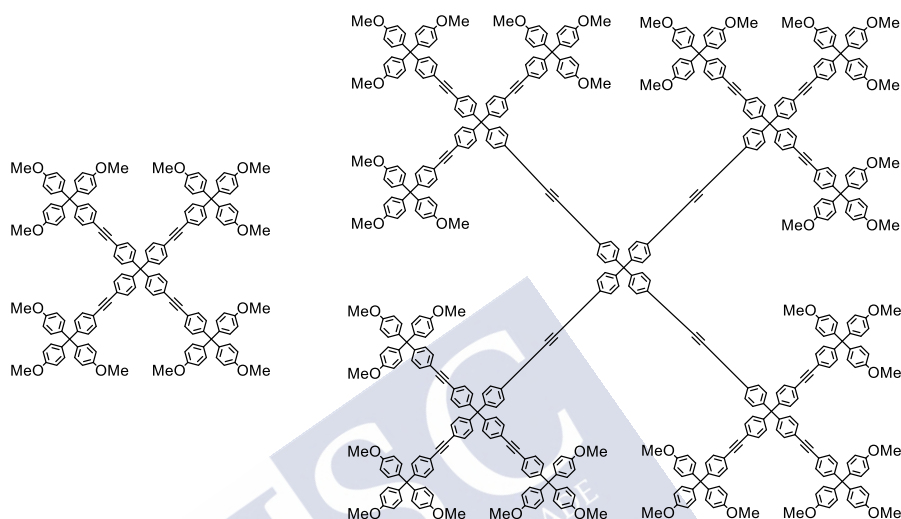


Figura 11. Dendrímteros sintetizados por el Dr. Urzúa y col.

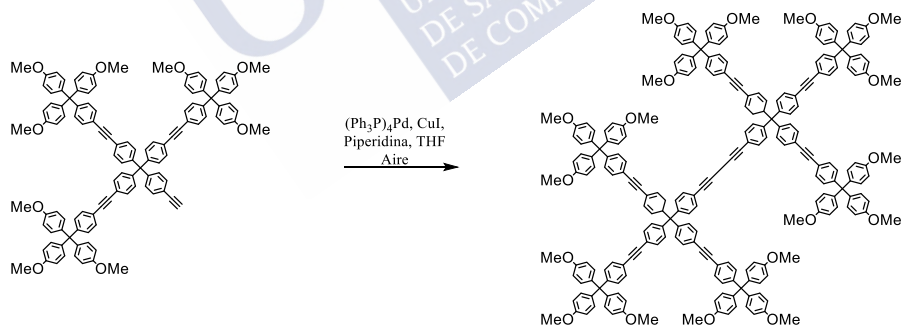


Figura 12. Síntesis de un dendrímtero de segunda generación mediante acoplamiento de Glaser.

También se sintetizaron otros dendrímteros rígidos de tetrafenilmetano con conectores etnileno y con núcleo diacetileno. Estos se obtuvieron mediante reacción de homocoplamiento de Glaser entre los dendrones

correspondientes (fig. 12). En este caso se obtuvieron las tres primeras generaciones de los dendrímeros.

Finalmente, se prepararon un tercer tipo de dendrímeros, con núcleo de tetrafenilmetano y conectores *p*-fenilenodietinileno (fig.13), en este caso se obtuvieron los dendrímeros de primera y segunda generación.

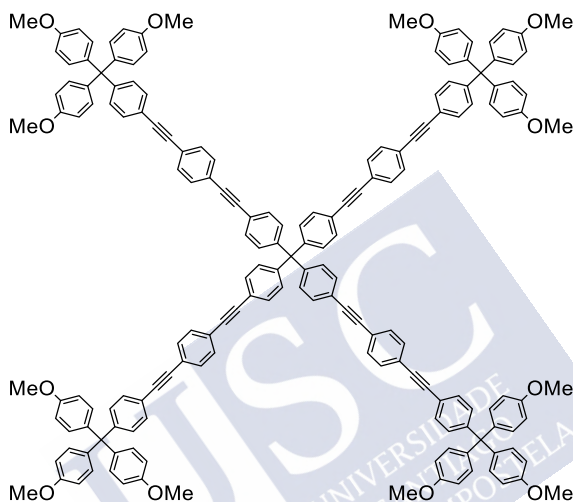


Figura 13. Dendrímoro de generación I con conectores fenilenodietinileno.

En otro trabajo de nuestro grupo se desarrollaron estructuras dendríticas híbridas²⁰ (fig. 14) mediante la unión de los dendrones a cadenas de polietilenglicol (PEG). Los copolímeros de bloque se sintetizaron mediante química click a través de la cicloadición entre azidas y alquinos utilizando dendrones rígidos basados en unidades de tetrafenilmetano y grupos PEG de diferentes tamaños, para obtener híbridos dibloque dendrítico-lineal y tribloque dendrítico-lineal-dendrítico.

²⁰ D. González: Síntesis y propiedades de polímeros con grupos laterales tioacetato y de copolímeros de bloque con dendrones rígidos. Tesis Doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2018**.

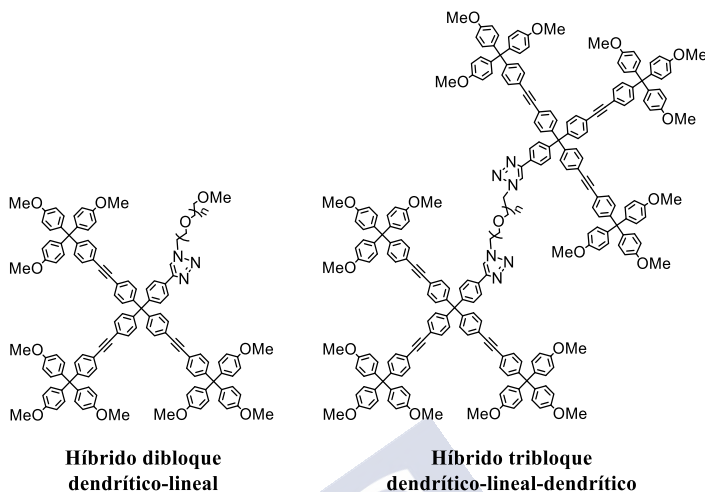


Figura 14. Estructuras híbridas preparadas por el Dr. González.

4. Características de los dendrímeros

Los dendrímeros se caracterizan por presentar arquitecturas altamente ramificadas con una estructura bien definida, baja o nula polidispersidad, baja viscosidad en disolución y por lo general una alta solubilidad; además, presentan numerosas posibilidades de funcionalización debido a su multivalencia. A parte de estas propiedades comunes los dendrímeros poseen otras características que dependen del tipo de dendrímero y/o de la funcionalización que presenten. A continuación, se describen algunas de ellas.

Sistemas luminiscentes

La luminiscencia es el proceso por el cual un cuerpo emite luz en el UV-Vis o IR después de haber absorbido energía. Hay dos formas de emitir esta energía, la fluorescencia, si la emisión de luz ocurre justo después de la excitación y la fosforescencia, cuando la emisión transcurre pasado un tiempo.

Las propiedades luminiscentes son de gran utilidad en la elaboración de sensores, OLEDs (*organic light-emitting diodes*) y en la obtención de imágenes biológicas. Hay numerosos dendrímeros que poseen grupos luminiscentes, la mayoría de ellos presentan grupos fluorescentes y con propiedades que dependen de la localización del cromóforo, que se puede situar en la periferia, en el núcleo o en las ramificaciones del dendrímero. El cromóforo puede estar unido covalentemente al dendrímero o ser encapsulado mediante interacciones no covalentes dentro de la estructura dendrítica o en la periferia.

La forma más fácil de obtener dendrímeros que presenten fluorescencia es incorporando cromóforos en los grupos terminales, como por ejemplo los dendrímeros PPI decorados con derivados del dansilo²¹ (fig. 15), dendrímeros PAMAM decorados con diferentes grupos fluorescentes²² o fosfordendrímeros con grupos pireno en la periferia.²³ El principal problema que presentan algunos de estos dendrímeros modificados periféricamente con grupos fluorescentes es la disminución de la solubilidad, sobre todo en agua, lo que se soluciona reduciendo el número de grupos cromóforos terminales y combinándolos con grupos que ayuden a la solubilización. Otro inconveniente es que la interacción electrónica que se produce entre unidades cromofóricas adyacentes, tanto en estado excitado como en estado fundamental, y que se puede solucionar sustituyendo parcialmente los grupos periféricos del dendrímero con los grupos cromóforos.

²¹ F. Vögtle, S. Gestermann, C. Kauffmann, P. Ceroni, V. Vicinelli, L. De Cola, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12161-12166.

²² B. B. Wang, X. Zhang, X. R. Jia, Z. C. Li, Y. Ji, L. Yang, Y. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15180-15194.

²³ L. Brauge, G. Veiriot, G. Franc, R. Deloncle, A. M. Caminade, P. J. Majoral, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11891-11899.

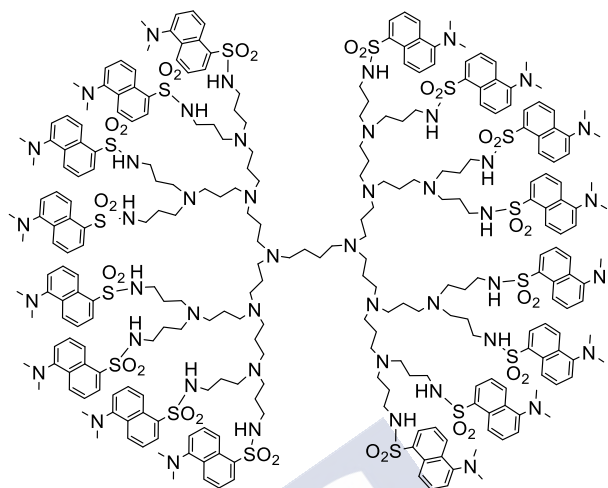


Figura 15. Estructura de un dendrímero PPI decorado periféricamente con grupos dansilo.

Existen varios tipos de dendrímeros que presentan grupos cromóforos en su arquitectura, como por ejemplo en el núcleo, estos dendrímeros han sido sintetizados principalmente para el estudio de sus propiedades para la captación de energía y luz,²⁴ en este caso no solo el fluoróforo del núcleo es importante sino también la naturaleza de las ramificaciones y de los grupos terminales, en muchos casos se combinan con otro grupo cromóforo en la periferia para que este capte la luz y la transfiera al núcleo.

Estos dendrímeros pueden tener fluoróforos en el núcleo de naturaleza orgánica, núcleos de porfirina o bien uniendo un grupo fluorescente al núcleo o utilizando un fluoróforo como núcleo, o también pueden tener núcleos metálicos, como por ejemplo los que poseen complejos metálicos en su núcleo. Otro ejemplo de dendrímeros con arquitecturas fluorescentes son aquellos que presentan grupos cromóforos en las ramificaciones o en los puntos de ramificación de los dendrímeros o dendrones.

²⁴ (a) A. Androv, M. J. Fréchet, *Chem. Commun.* **2000**, 1707-1710. (b) G. D. D'Ambruoso, D. V. McGrath, *Adv. Polym. Sci.* **2008**, 214, 87-147. (c) A. Nantalaksakul, D. R. Reddy, C. J. Bardeen, S. Thayumanavan, *Photosynth.* **2006**, 87, 133-150. (d) Y. Zeng, Y. Y. Li, J. P. Cheng, G. Q. Yang, Y. Li, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 992-1005.

Cristales líquidos

Los cristales líquidos son materiales que presentan propiedades de los compuestos sólidos, una estructura ordenada al tiempo que son amorfos. Las fases cristalinas líquidas se denominan mesofases y están formadas por moléculas conocidas como mesógenos. Los cristales líquidos se dividen en termotrópicos, si sus propiedades dependen del rango de temperaturas y liotrópicos, si dependen de la concentración del disolvente o fases metalotrópicas, fases inorgánicas con bajo punto de fusión. La introducción de grupos mesógenos en la estructura de los dendrímeros, puede conducir tanto a un proceso de auto organización dentro de la molécula como al autoensamblaje entre dendrímeros, produciéndose un cambio en la geometría molecular, obteniéndose nuevos tipos de mesofases con morfologías poco comunes, diferentes propiedades y aplicaciones que dependen fundamentalmente de la situación de los grupos mesógenos en la molécula.

Estos dendrímeros cristal líquido o dendromesógenos (fig. 16) pueden obtenerse mediante la reacción de los grupos terminales del dendrímero con grupos mesógenos, de modo que se obtendrían estructuras dendríticas rodeadas por una capa exterior de cristal líquido. La otra forma de obtener estos dendromesógenos es incorporar las unidades mesógenas en las ramificaciones del dendrímero durante la síntesis, aunque este tipo de dendrímeros es poco común.

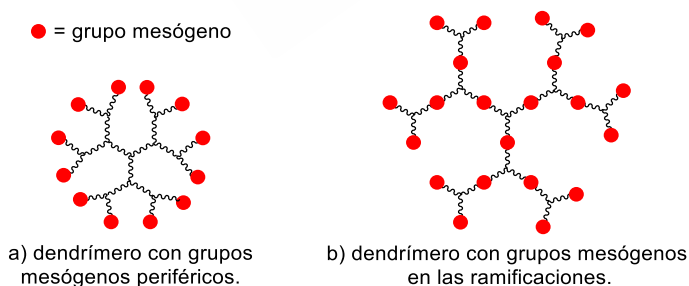


Figura 16. Estructura general de dendrímeros con propiedades de cristal líquido.

Dendrímeros sensibles a estímulos²⁵

Los dendrímeros *stimuli-responsive* son aquellos capaces de experimentar cambios en sus propiedades físicas y químicas como respuesta a estímulos externos como pueden ser la luz, la temperatura o el pH.

En los dendrímeros fotosensibles, la luz es la responsable de provocar los cambios en la forma del dendrímero. Prácticamente todos los dendrímeros y dendrones fotosensibles poseen en su estructura un doble enlace que es capaz de experimentar una isomerización *cis-trans*. Dicha capacidad de respuesta depende en gran medida de la localización de los enlaces fotosensibles, que pueden encontrarse en la periferia del dendrímero, en el núcleo o en sus ramificaciones. La ventaja que presentan estos dendrímeros fotosensibles es que se pueden inducir cambios a nivel molecular que podrían causar modificaciones a nivel macroscópico solo con el estímulo de la luz.

Otro estímulo externo que puede provocar cambios en las propiedades de los dendrímeros es la temperatura. Los dendrímeros termosensibles tienen interesantes propiedades para la liberación de fármacos y se obtienen mediante la funcionalización exterior de los dendrímeros con polímeros termosensibles.

La modificación del medio de reacción puede provocar cambios en el tamaño o las propiedades químicas de algunos dendrímeros sobre todo cuando se modifica el pH de la disolución en casos donde el dendrímero puede ser protonado o desprotonado. Un cambio importante que se puede producir en estos dendrímeros con los estímulos externos es la capacidad de degradarse, esta propiedad es importante a la hora de los ensayos *in vivo*, ya que se produciría la rápida eliminación de estos compuestos del cuerpo, sin embargo, hay que asegurarse de que las partes que forman el dendrímero no sean tóxicas.

²⁵ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 99-118.

Sistemas anfitrión-huésped

Algunos dendrímeros poseen cavidades internas, lo que los convierte en moléculas adecuadas para la química supramolecular, ya que el dendrímero podría actuar como anfitrión albergando en estas cavidades moléculas huésped y liberarlas posteriormente por diferentes mecanismos.

Meijer y colaboradores²⁶ definieron a este tipo de moléculas como “cajas dendríticas” (fig. 17), y pueden interaccionar con la molécula huésped en su núcleo (endo-receptor), en los puntos de ramificación o en la periferia (exo-receptor) mediante interacciones electrostáticas, hidrófobas o enlaces por puentes de hidrógeno.

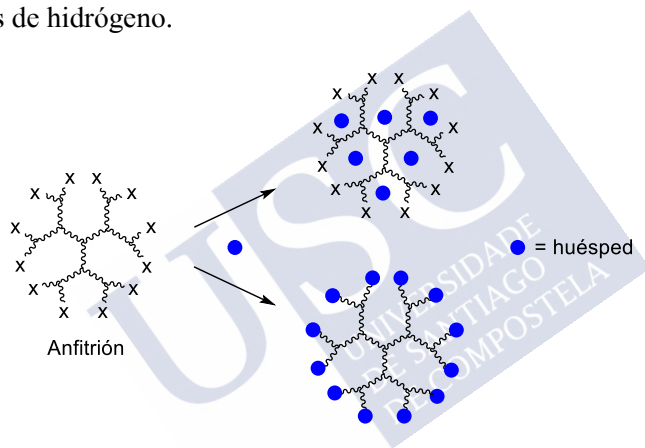


Figura 17. Caja dendrítica.

5. Aplicaciones de los dendrímeros (catálisis, materiales y biomedicina)

Por todo lo mencionado anteriormente los dendrímeros tienen gran interés en el campo de la biomedicina, pero también en la elaboración y modificación de otros materiales y en catálisis.

²⁶ J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226-1229.

5.1. Aplicaciones en catálisis²⁷

En la actualidad el uso de dendrímeros y sobre todo metalodendrímeros en catálisis se debe a que presentan una estructura molecular bien definida, ya que la localización catalítica permite un control más preciso. Los metalodendrímeros son dendrímeros a los que se la incorporan metales o iones metálicos en su estructura, ya sea en su periferia en sus ramificaciones o en el núcleo encapsulado como nanopartículas. Dependiendo de donde se encuentre el lugar catalítico en los dendrímeros (fig. 18), la catálisis puede tener lugar en la periferia o en el interior del dendrímero (en su núcleo o en sus ramificaciones), En ambos casos se produce un “efecto dendrítico” que se presenta cuando la generación se va aumentando y puede tener aspectos negativos o positivos, este efecto es debido a que la localización del catalizador sobre el dendrímero confiere a este ciertas propiedades que no serían posibles de otra forma.

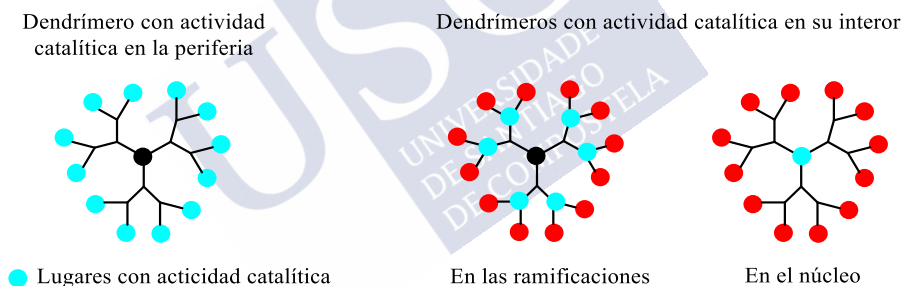


Figura 18. Localización del lugar catalítico en dendrímeros.

Estos dendrímeros combinan las ventajas de la alta actividad y selectividad de la catálisis homogénea con la fácil recuperación y reciclaje propios de la catálisis heterogénea. Por lo tanto, por un lado se pueden llevar a cabo reacciones en medios homogéneos con la posibilidad de recuperar el catalizador mediante filtración a través de membranas, precipitación o columna cromatográfica y por otro lado se pueden llevar a cabo reacciones en medio heterogéneo, para lo cual dendrímeros catalíticamente se usan en

²⁷ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 163-261.

estado sólido o se unen a un material sólido con el fin de eliminar el problema de la baja compatibilidad de la fase líquida, donde se encuentran los reactivos, con la fase sólida. Estos dendrímeros o dendrones son sintetizados sobre un material sólido o se sintetiza en fase líquida y luego se injertan sobre una superficie sólida. Los sólidos utilizados pueden ser de naturaleza inorgánica como la sílica u orgánica como los polímeros y copolímeros, aunque recientemente han emergido nuevos soportes como los nanotubos de carbono o nanopartículas magnéticas. Además de todo esto pueden catalizar reacciones en medio poco convencional como por ejemplo en medio acuoso, sistemas bifásicos, líquidos iónicos y fluidos supercríticos (principalmente CO₂).

Si las entidades catalíticas se localizan en la periferia del dendrímero en una única molécula se pueden encontrar numerosos grupos catalíticos muy próximos entre sí, debido a esta alta concentración local de catalizador se puede originar un efecto dendrítico positivo y aumentar la actividad catalítica o negativo que puede llevar a la desactivación del catalizador. Hay que tener en cuenta que al aumentar la generación aumenta el impedimento estérico de los grupos catalíticos, por tanto al aumentar la generación el efecto dendrítico será positivo, hasta que el impedimento estérico que provocan los grupos periféricos que este efecto se vuelva negativo, pudiéndose producir la desactivación del catalizador.

Se han sintetizado también numerosos dendrímeros con actividad catalítica en el núcleo, pero hay pocos funcionalizados en sus ramificaciones a pesar de que estos pueden combinar las ventajas de los dendrímeros modificados periféricamente y los modificados en su núcleo. Esto probablemente es debido a que la funcionalización interior del dendrímero es más difícil.

Los dendrímeros que poseen un grupo catalítico en su interior proporcionan un blindaje estérico del sitio reactivo, permitiendo la selectividad del catalizador o la selectividad de la forma en muchos casos. El interior del dendrímero puede proporcionar un ambiente adecuado para la catálisis que muestra gran similitud con los sistemas biológicos como las enzimas, además se evitaría la desactivación potencial.

Como en el caso de los dendrímeros modificados periféricamente también se observa un “efecto dendrítico” en la catálisis, que puede aumentar o disminuir la selectividad, la actividad y la estabilidad. Este puede surgir del impedimento estérico de la catálisis en el interior del dendrímero, por el aislamiento del lugar de reacción o el nanoambiente creado alrededor del sitio activo responsable de la unión del sustrato, la preconcentración o la estabilización de intermedios.

5.2. Elaboración y modificación de materiales

Debido a la naturaleza única de su estructura y a sus peculiares características los dendrímeros presentan un gran interés en el desarrollo de nuevos materiales nanoestructurados. Por un lado, tenemos la inclusión de dendrímeros en materiales, donde se utilizan los dendrímeros para la obtención de geles, la obtención de materiales nanoestructurados híbridos y la elaboración de DLEDs (*dendrimer light-emitting diodes*). Por otro lado, tenemos la síntesis de materiales híbridos mediante el injerto de los dendrímeros en soporte sólido o el crecimiento del dendrímero a partir de un componente sólido para su uso como sensores tanto químicos como biológicos.

Los geles se obtienen generalmente mediante el autoensamblaje de los dendrímeros en disolución y este autoensamblaje se produce a través de interacciones no covalentes de naturaleza inter y/o intramolecular. Estos geles nanoestructurados poseen una nanoestructura organizada compuesta por redes tridimensionales.

Si la formación de estos geles se produce en medio acuoso se obtienen los hidrogeles, que pueden ser de tipo polímero, o hidrogeles supramoleculares, obtenidos entre la interacción de los grupos terminales de los dendrímeros tal y como fue reportado por Newkome y colaboradores²⁸.

²⁸ G. R. Newkome, G.R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russok, K. J. Theriot, C. N. Moorefield, L. E. Rogers, J. E. Miller, T. R. Lieux, M. E. Murray, B. Phillips, L. Pascal, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8458 – 8465.

Si el disolvente utilizado para la formación de estos es de naturaleza orgánica reciben el nombre de organogeles.

Los materiales nanoestructurados híbridos tienen la característica de exhibir las propiedades asociadas tanto a la parte orgánica como a la parte inorgánica. En este sentido hay que destacar la obtención de dendrímeros en materiales inorgánicos como la gel de sílice a través de un proceso sol-gel, descrito por primera vez por el grupo de Chujo.²⁹

La síntesis controlada de los dendrímeros y sus propiedades ópticas y electrónicas han hecho que los dendrímeros sean la tercera clase de moléculas usadas para la elaboración de OLEDs ya que combinan las ventajas de usar moléculas pequeñas y moléculas de gran tamaño como los polímeros. Además, también ayudan a la estabilización de *quantum dots*, mediante el recubrimiento de estas nanopartículas con dendrímeros o dendones.

Los dendrímeros son ideales para su uso en la química entre fases ya que una parte del dendrímero puede estar insertada o en contacto con una superficie sólida mientras la otra puede reaccionar con otras especies, por esto en las últimas dos décadas se han creado films mediante el autoensamblaje de dendrímeros capas de tipo Langmuir-Blodgett o el autoensamblaje de monocapas en superficies sólidas.

Debido principalmente a su estructura tridimensional y a los numerosos grupos funcionales que poseen los dendrímeros son buenos candidatos para mejorar la especificidad, selectividad y reproductibilidad de los sensores químicos. Los dendrímeros se pueden usar en disolución para la detección de sustancias debido a su multivalencia, en estado sólido gracias a su estructura tridimensional, o se pueden usar para la modificación de electrodos y por lo tanto de sus propiedades de detección mediante dendrímeros electroactivos.

²⁹ Y. Chujo, H. Matsuki, S. Kure, T. Saegusa, T. Yazawa, *Chem. Commun.* **1994**, 635 – 636.

5.3. Aplicaciones biológicas

Para que los compuestos puedan tener posibles aplicaciones biológicas es indispensable que sean biocompatibles, es decir, solubles en agua, no ser tóxicos para el organismo, que no provoquen una respuesta inmune (a no ser que se trate de vacunas), que sean capaces de atravesar barreras biológicas (como por ejemplo las membranas celulares, paredes de los vasos sanguíneos), dirigirse a dianas específicas y permanecer en circulación el tiempo necesario para obtener buenos resultados.

Las estructuras dendriméricas biocompatibles más utilizadas en el campo de la biomedicina son los PAMAM, y los PPI. Por lo general los dendrímeros no presentan biocompatibilidad por sí solos, sin embargo, esta se puede conseguir a través de la modificación exterior de las estructuras dendríticas, funcionalizando su periferia con compuestos biocompatibles, como por ejemplo el PEG.

5.3.1. Sensores biológicos

El uso de dendrímeros como sondas biológicas se puede llevar a cabo con dendrímeros en disolución o ligados a un soporte sólido, como por ejemplo chips de ADN.

Dendrímeros en medios biológicos

Para poder utilizar los dendrímeros en medios biológicos estos deben poder cumplir dos características indispensables, ser solubles en agua y no ser tóxicos para el organismo. Se pueden usar para hacer mediciones de los valores de pH o usarlos como sistemas de reconocimiento de biomoléculas y componentes celulares. En la mayoría de los casos se usa la fluorescencia para detectar cambios en el medio biológico a través de dendrímeros con grupos fluorescentes susceptibles a los cambios, o bien en su estructura o por la posterior unión de estos grupos fluorescentes al dendrímero.

El uso de dendrímeros de poliéster con núcleo de pentaeritritol y con grupos terminales PEG, presenta un incremento de la fluorescencia en

infrarrojo cercano a pH ácido, como el que se encuentra en los tejidos enfermos.³⁰

Dendrimeros PAMAM fueron conjugados con un marcador fluorescente y un anticuerpo (FITC) para la detección de la toxina botulínica, el reconocimiento se produce debido a que la interacción de la toxina y el dendrímoro induce a la precipitación del compuesto.³¹

Otro ejemplo es el reconocimiento de lectinas mediante la interacción con glicodendrimeros que tienen carbohidratos como grupos funcionales y núcleos organometálicos fluorescentes.³²

Detección mediante métodos electroquímicos

Los biosensores normalmente están compuestos por electrodos unidos a elementos de reconocimiento molecular como por ejemplo las enzimas o anticuerpos, el principal problema de estos biosensores es la inmovilización de biomoléculas en la superficie de estos electrodos sin sufrir ninguna pérdida de la actividad biológica, siendo una posible solución con la modificación de estos electrodos con dendrimeros a través de formulación de films dendrímoro/biomolécula.

El primer ejemplo de aplicación de dendrimeros en este campo es la utilización de dendrímoro PAMAM unidos a un electrodo de oro, modificado para interactuar con un analito. Su funcionalización con biotina nos permite la detección de avidina³³ (glicoproteína que se une a la biótina), mientras que si se funcionaliza con glucosidasa se puede detectar glucosa.³⁴ Otro ejemplo es el uso de dendrimeros de ferrocenilo para la detección de biomoléculas, como el uso de dendrimeros mixtos PPI ferroceno-

³⁰ P. Debbage, P. Jaschke, *Histochem. Cell Biol.* **2008**, *130*, 845-875.

³¹ C. Khemtong, C. W. Kessinger, J. M. Gao, *Chem. Commun.* **2009**, 3497-3510.

³² A. Louie, *Chem. Rev.* **2010**, 3146-3195.

³³ H. C. Yoon, M. Y. Hong, H. S. Kim, *Langmuir* **2001**, *17*, 1234-1239.

³⁴ M. Snejdarkova, L. Svobodova, V. Gajdos, T. Hianik, *Materials in Medicine* **2001**, *12*, 1079-1082.

cobaltocenio unidos a un electrodo y a glucosidasa para la detección de glucosa.³⁵

También se han desarrollado biosensores con nanopartículas metálicas encapsuladas en el interior de los dendrímeros, por ejemplo, se han preparado films multicapa de dendrímeros PPI/mioglobina con nanopartículas de oro encapsuladas.³⁶

Uso de dendrímeros para la elaboración de biomicrochips

Los microchips de ADN están constituidos por dos partes, una sonda constituida por un ácido nucleico unido a una superficie sólida y una segunda parte que es la molécula diana, que consiste en una mezcla compleja de ácidos nucleicos marcados fluorescentemente. Frecuentemente las superficies sólidas que se utilizan en la elaboración de los microchips de ADN son de vidrio o silicio, ya que tienen gran resistencia a la degradación por compuestos químicos y poseen una baja fluorescencia intrínseca.

El uso de compuestos dendríticos puede mejorar la sensibilidad y fiabilidad de estos sistemas y se pueden usar de dos formas, pueden estar conectados con el dispositivo como soporte para la sonda o ser utilizados para facilitar la detección multiplicando las posiciones marcadas del sustrato.

Tanto los dendrones como los dendrímeros se pueden utilizar para la obtención de estos microchips. Los dendrímeros pueden unirse a la superficie sólida por sus grupos terminales (fig. 19a), en el caso de los dendrones pueden estar unidos por sus grupos periféricos (fig. 19b) o por su punto focal (fig. 19c). Además de los dendrímeros clásicos también se pueden unir a la superficie sólida dendrímeros de ADN (fig. 19d).

³⁵ H. Kobayashi, M. W. Brechbiel, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, 57, 2271-2286.

³⁶ H. Zhang, N. Hu, *Biosens. Bioelectron* **2007**, 23, 393-399.

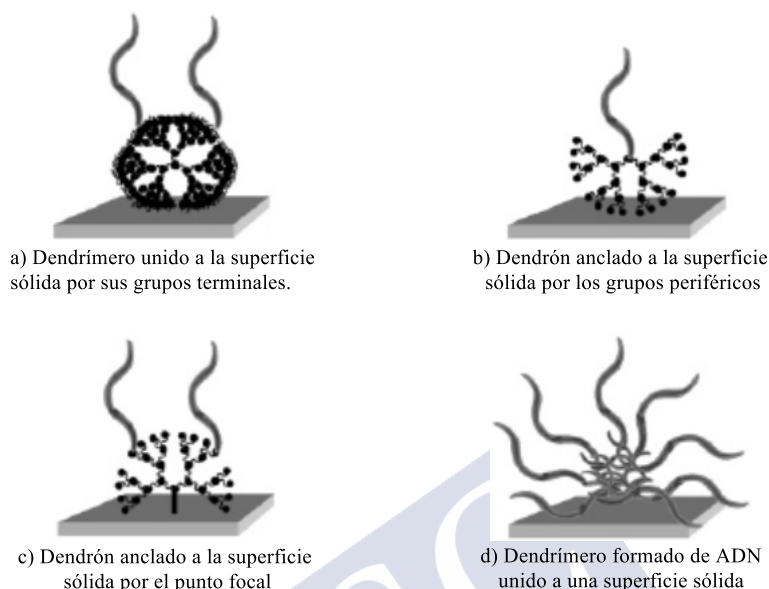


Figura 19. Tipos de chips de ADN elaborados con estructuras dendríticas.³⁷

A parte de los chips de ADN existen otros tipos de biochips usados para la detección de proteínas (chips de proteínas) o insulina. Como ejemplo de los chips basados en dendrímeros, usados en la detección biomoléculas, están los dendrímeros PAMAM bifuncionalizados unidos a una superficie de oro utilizados para la detección de insulina en seres humanos.³⁸

5.3.2. Obtención de imágenes biológicas

Las imágenes biológicas se obtienen mediante un conjunto de técnicas que van desde las imágenes ópticas a otras técnicas no microscópicas como las tomografías por emisión de positrones (PET), imágenes de ultrasonido, imagen fotoacústica, tomografía computarizada (TC), imagen de resonancia magnética (IRM). Muchas de estas técnicas requieren de la utilización de

³⁷ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 381.

³⁸ N. Frasconi, C. Tortolini, F. BotRe, F. Mazzei, *Anal. Chem.* **2010**, 82, 7335-7342.

agentes de contraste para mejorar la calidad de la imagen y los nanocompuestos debido a su tamaño son buenos candidatos para este propósito. En este sentido los dendrímeros presentan un gran interés debido a sus arquitecturas y además en muchos casos ofrecen la posibilidad de mejorar su biocompatibilidad a través de la incorporación de unidades de PEG a su estructura.

Las técnicas para la obtención de imágenes ópticas nos proporcionan imágenes del cuerpo a través de emisores luminiscentes que son enviados a los órganos o a poblaciones de células. Usando luz visible y las propiedades especiales de los fotones se pueden obtener imágenes detalladas de los órganos y tejidos, así como de pequeñas estructuras incluyendo células e incluso moléculas.

La espectroscopia de excitación de dos fotones combina una alta densidad espacial intrínseca con la posibilidad de excitar los compuestos con radiación del infrarrojo cercano NIR, produciendo un menor daño en los tejidos, el mayor problema es la poca permeabilidad de los compuestos en los tejidos, lo que se podría solucionar con el uso de los dendrímeros. En este sentido los dendrímeros luminiscentes pueden proporcionar emisores en ambientes controlados con gran biocompatibilidad, además de incrementar la densidad local de los emisores.

Se ha observado que la oxidación de los grupos OH terminales de los dendrímeros PAMAM, produce un alto rendimiento cuántico de la fluorescencia³⁹ y además, algunos dendrímeros han demostrado tener una fuerte emisión de fluorescencia a pH ácido,⁴⁰ como el que se encuentra en las células tumorales, lo que hace a este tipo de dendrímeros buenos candidatos para la detección de células cancerosas.

Dendrímeros PAMAM de cuarta generación han sido conjugados con fluoróforos Cy3 y la sonda con el oligonucleótido complementario para la detección de herpes, provocando una amplificación de la señal. También se

³⁹ D. Wan, T. Imae, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13204–13205.

⁴⁰ X. Shi, T.R. Ganser, K. Su, L. P. Balogh, J. R. Baker, *Nanotechnology* **2006**, *17*, 1072–1078.

han conjugado dendrímeros PAMAM de generación cinco con isocianatos fluorescentes marcados con anticuerpos monoclonales,⁴¹ también se han reportado la síntesis de dendrímeros PAMAM marcados con fluoróforos para la detección de glucosa en sangre.⁴²

Imágenes por Resonancia Magnética (IRM)

La IRM es una técnica no invasiva para la obtención de imágenes, sin el uso de la radiación dañina, mediante la que se obtienen imágenes tridimensionales de las estructuras internas del cuerpo. Se usa frecuentemente para la detección de enfermedades, el diagnóstico y el monitoreo de tratamientos y se basa en la estimulación y detección de protones del agua presente en los tejidos. Sin embargo, la variación de la concentración de agua en regiones próximas en un mismo tejido es muy débil, por lo que hace necesaria la utilización de agentes de contraste.

Las estructuras dendriméricas siempre y cuando sean solubles en agua y biocompatibles pueden ser utilizadas como agentes de contraste y además su multifuncionalización es útil a la hora de mejorar la focalización y incompatibilidad de los compuestos. Además, su tamaño permite la acumulación en estructuras cancerosas, potenciando el efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR) proporcionando la visualización de tumores, lo que no ocurre con agentes de contraste de bajo peso molecular. El primer ejemplo del uso de dendrímeros como agentes quelantes para agentes de contraste en IRM fue llevado a cabo por el grupo de Wiener⁴³ con complejos dendriméricos basados en gadolinium y gracias a su multifuncionalidad se obtuvieron dendrímeros diana como agentes de contraste⁴⁴. Actualmente el Gadomer 17⁴⁵, se encuentra en fase de ensayos

⁴¹ B. L. Ibey, H. T. Beier, R. M. Rounds, G. L. Cote, V. K. Yadavalli, M. V. Pishko, *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 7039–7046.

⁴² E. Hill, R. Shukla, S. S. Park, J. R. Baker, *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18*, 1756–1762.

⁴³ E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 1–8.

⁴⁴ E. C. Wiener, S. Konda, A. Shadron, M. Brechbiel, O. A. Gansow, *Invest. Radiol.* **1997**, *32*, 748–754.

⁴⁵ http://www.invivocontrast.com/gadomer_17

clínicos y consiste en un núcleo central tridireccional al que se unen dendrones lisina de segunda generación con 24 quelatos de Gd (III) (fig. 20).

Las técnicas de imagen mediante medicina nuclear son la tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, *photon emission computed tomography*), y se usan como agentes de contraste un emisor de positrones para el PET y para el SPECT un emisor de rayos gamma. Los primeros dendrímeros emisores que se desarrollaron contenían emisores gamma como ^{111}In , ^{153}Gd , ^{88}Y , pero mostraban una elevada tasa de absorción en el hígado, riñones y bazo. En el grupo de Fréchet han desarrollado dendrímeros biodegradables capaces de emitir positrones,⁴⁶ otro ejemplo son los dendrímeros marcados para SPECT, compuestos por dendrones biodegradables que contienen poliol en la superficie.⁴⁷

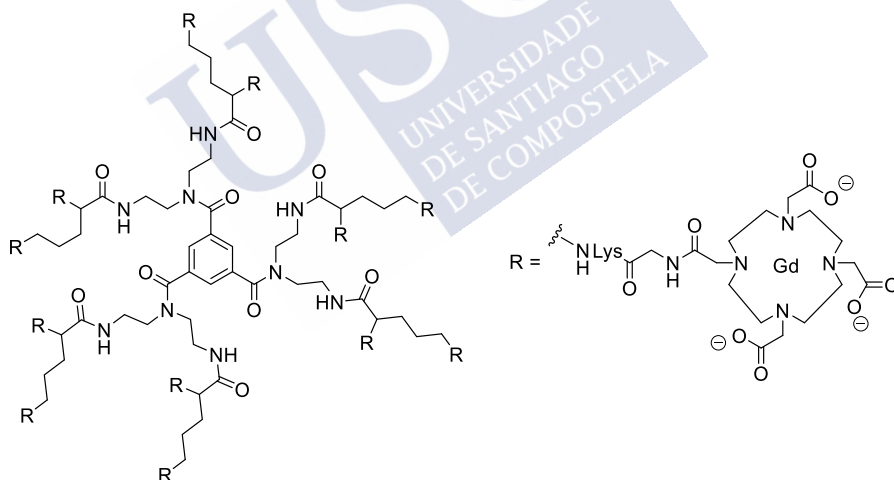


Figura 20. Gadomer 17.

⁴⁶ A. Almutairi, R. Rossin, M. Shokeen, A. Hagooly, A. Ananth, B. Capoccia, S. Guillaudeu, D. Abendschein, C. J. Anderson, M. J. Welch, J. M. J. Fréchet, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 1518-1525.

⁴⁷ M. C. Parrott, S. R. Benhabbour, C. Saab, J. A. Lemon, S. Parker, J. F. Valliant, Adronov A., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1459-2916.

Medicina Nuclear (MN) y Tomografía Computarizada (CT)

Las imágenes por TC o tomografía axial computarizada (TAC) se basan en el uso de rayos X para la obtención de imágenes mediante el uso de agentes de contraste opacos a los rayos X. Las estructuras dendriméricas yodadas son buenos candidatos para su uso como agentes de contraste para CT, algunos ejemplos son dendrímeros de polilisina con núcleo de PEG decorados periféricamente con triyodobenceno.⁴⁸ Otro tipo de agente de contraste basado en dendrímeros,⁴⁹ consiste en nanopartículas de oro encapsuladas en el interior de estos, Para una misma concentración de oro y yodo los dendrímeros del segundo tipo han resultado ser mejores agentes de contraste, si están encapsulados en los dendrímeros.

5.3.3. Administración de fármacos

En la mayoría de los casos los principios activos de los medicamentos no pueden ser inyectados directamente en el cuerpo ya que pueden acumularse en áreas no deseadas y causar efectos secundarios adversos, a menudo es debido a la baja solubilidad y poca selectividad de los principios activos. La entrega de fármacos o la tecnología de formulación de medicamentos permite el control de la distribución, metabolismo y excreción de estos principios activos. En este sentido los dendrímeros o polímeros dendríticos son considerados como buenos candidatos para esta función debido a su tamaño, porosidad y facilidad de funcionalización. La interacción entre los principios activos y los polímeros dendríticos puede llevarse a cabo de tres formas: mediante la encapsulación simple, mediante interacciones electrostáticas o a través de enlaces covalentes para obtener dendrímeros conjugados, que reciben el nombre de profármacos. La cinética de reacción de liberación del fármaco para los dendrímeros unidos al fármaco a través de enlaces no covalentes es más favorable, mientras que los

⁴⁸ Y. Fu, D. E. Nitecki, D. Maltby, G. H. Simon, K. Berejnoi, H. J. Raatschen, B. M. Yeh, D. M. Shames, R. C. Brasch, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1043-1056.

⁴⁹ R. Guo, H. Wang, C. Peng, M. Shen, M. Pan, X. Cao, G. Zhang, X. Shi, *J. Phys. Chem. C.* **2010** *114*, 50-56.

conjugados son más eficaces a la hora de dirigir el fármaco a las células específicas.

5.3.3.1. Profármacos basados en dendrímeros⁵⁰

Los profármacos dendríticos o conjugados fármaco-dendrimeros son compuestos formados por la unión covalente entre los dendrímeros y los principios activos. Estos presentan la ventaja frente a la simple encapsulación de que tienen una mayor densidad de carga, que liberan mediante la hidrólisis química o enzimática y además ayudan a solubilidad mejor los fármacos lipofílicos. Los medicamentos pueden estar conjugados con los sistemas dendríticos a través de enlaces amida, éster u otros que están presentes en la superficie de las estructuras dendríticas.

El *targeting*, o transporte pasivo, se basa en el transporte y acumulación de macromoléculas en los tejidos tumorales y está relacionado con el EPR, propiedad por la cual moléculas de cierto tamaño, tienden a acumularse en el tejido tumoral mucho más fácilmente que en otros tejidos.

Los fármaco-dendrimeros bioconjugados son macromoléculas de interés en este campo, por ejemplo, la conjugación de fármacos anticancerígenos citotóxicos con dendrímeros generalmente produce un aumento de la solubilidad y una mayor acumulación en los tumores sólidos del principio activo, lo que se traduce en una menor toxicidad gracias al efecto EPR. El primer dendrímero desarrollado con este propósito se basaba en la utilización de dendrímeros conjugados con *cis*-platino,⁵¹ el experimento demostró que el principio activo se acumulaba alrededor de 50 veces más en los tumores sólidos y además mostraba una toxicidad entre 3 y 15 veces menor que el *cis*-platino puro, sin embargo presentaba una mala liberación del fármaco.

La liberación de los compuestos activos está relacionada con la naturaleza de los enlaces, estos tienen que ser estables en el pH fisiológico

⁵⁰ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 438-452.

⁵¹ N. Malik, E. G. Evagorou, R. Duncan, *Anticancer Drugs* **1999**, 10, 767-776.

(7.4) pero ser capaces de someterse a la hidrólisis en condiciones ácidas, como la encontrada en los lisosomas (5.5) donde se encuentran los dendrímeros después de la endocitosis y dentro de tumores (6.5) debido a la hipoxia tumoral.

En muchos casos, para solucionar los problemas derivados de las interacciones superficiales de los dendrímeros, como la falta de biocompatibilidad o la poca solubilidad a la hora de utilizarlos con fines biológicos, se realiza la PEGilación de las estructuras dendriméricas, y esta puede llevarse a cabo de diferentes formas, por un lado se pueden funcionalizar los grupos terminales de los dendrímeros con cadenas de PEG y por otro lado el que puede estar funcionalizado es el núcleo del dendrímero.

Los dendrímeros “bow-tie” están formados por la unión de dos dendrones poliéster, uno equipado con grupos PEG y otro que tiene la capacidad de unirse a los principios activos, estos sistemas no son tóxicos se degradan fácilmente en moléculas más pequeñas en los lisosomas y a pH fisiológico, poseen largos tiempos de circulación y elevado consumo celular por el efecto EPR. Por ejemplo, dendrímeros *bow-tie* PEG-ilados que contienen doxurubicina (DOX) unida a través de enlaces hidrazona (fig. 25) demostraron ser más efectivos contra el cáncer de colon en ratones en comparación con el compuesto activo libre,⁵² las cadenas de PEG provocaron un aumento de la solubilidad en agua, tiempos de vida mayores y un aumento del consumo celular en el tumor mientras que los enlaces hidrazona estables a pH fisiológico liberaron el 100% del principio activo a pH 5 al cabo de dos días. A parte, las cadenas de PEG también pueden ser usadas como núcleos en dendrímeros mono o difuncionales, esta estrategia ha sido usada para unir citosina arabinosa a potentes anticancerígenos a

⁵² C. C. Lee, E. R. Gillies, M. F. Fox, S. J. Guillaudeu, J. M. Fréchet, E. E. Dy, F. C. Szoka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16649-16654.

través de dietilanglicolamina,⁵³ y también se han unido dendrones a epirubicina a dendrones mediante cadenas PEG.⁵⁴

Otra estrategia interesante es la multifuncionalización exterior de los dendrímeros con cadenas de polietilenglicol, ya que es una estrategia fácil de llevar a cabo. Un ejemplo de esto es el uso de dendrímeros PAMAM de generación 4 parcialmente PEGilados para la entrega de DOX en células tumorales debido al efecto EPR. Este estudio mostró que se producía un mayor tiempo de circulación, mayor acumulación en las células tumorales y menor acumulación del compuesto activo en hígado y bazo.⁵⁵ Además, de esto también se confirmó el hecho de que a la hora de liberar el fármaco los enlaces sensibles al pH (cis-aconitil) eran mucho más eficientes que los enlaces no sensibles al pH (ac. succínico).

El transporte activo de las moléculas no hace referencia a la simple acumulación de medicamento en el tejido tumoral, sino que los compuestos son dirigidos a moléculas diana, aprovechando la expresión de receptores específicos presentes en las células tumorales lo que conlleva a un aumento de la efectividad y reducción de los daños colaterales (efectos adversos),

El ácido fólico (AF) o la vitamina B₉ son esenciales en el proceso de división celular y los receptores del AF están sobrexpresados en las células epiteliales de muchos tumores. Wiener⁵⁶ fue el primero en unir AF a una estructura dendrímica que contenía Gd con propósito de ver células cancerosas en IRM. El grupo de Baker desarrollo como agentes terapéuticos para la entrega de fármacos unos dendrímeros PAMAM multifuncionales de generación 5 conjugados con AF y metotrexato (MTX) que demostraron una

⁵³ (a) Y. H. Choe, C. D. Conover, D. Wu, M. Royzen, Y. Gervacio, V. Borowski, M. Mehlig, R. B. Greenwald, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 55-70. (b) O. Schiavon, G. Pasut, S. Moro, P. Orsolini, A. Guiotto, F. M. Veronese, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 123-133.

⁵⁴ (a) G. Pasut, S. Scaramuzza, O. Schiavon, R. Mendichi, F. M. Veronese, *J. Bioact. Comp. Polym.* **2005**, 20, 213-230. (b) G. Pasut, F. Greco, A. Mero, R. Mendichi, C. Fante, R. J. Green, F. M. Veronese, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6499-6502.

⁵⁵ S. J. Zhu, M. H. Hong, G. T. Tang, L. L. Qian, J. Y. Lin, Y. Y. Jiang, Y. Y. Pei, *Biomaterials* **2010**, 31, 1360-1371.

⁵⁶ E. C. Wiener, S. Konda, A. Shadron, M. Brechbiel, O. Gansow, *Invest. Radiol.* **1997**, 32, 748-754.

mayor eficiencia y mayor consumo del conjugado en células KB en estudios *in vitro*.⁵⁷

Estudios *in vivo* mostraron que la eficacia de este compuesto era 10 veces mayor que el metotrexato libre.⁵⁸ Sin embargo las moléculas obtenidas eran muy heterogéneas y poseían diferentes proporciones de AF y MTX, para solucionar esto posteriormente el mismo grupo llevo a cabo la síntesis de dendrímeros PAMAM bifuncionales con una proporción definida 1:1 de AF y MTX lo que indujo a una mayor toxicidad en células KB.⁵⁹

Algunos receptores de péptidos están sobreexpresados en células cancerosas humanas lo que puede ser utilizado para terapia selectiva de tumores mediada por péptidos, pero requiere una protección de los péptidos ya que tienen un tiempo de semivida *in vivo* corto. Los péptidos formados por Arg-Gly-Asp (RGD) unidos a integrinas $\alpha(v)\beta(3)$ han mostrado potencial terapéutico.⁶⁰ En este sentido, dendrímero PPL de generación 3 con núcleo de silesquiroxano decorados con DOX y cadenas de PEG terminadas en péptidos cRGD para la coliberación de anticancerígenos y siARN. Estos nanodiapositivos mostraron una mayor toxicidad del principio activo (DOX) en células de glioblastoma U8 en estudios *in vitro* además el resultado de la transfección de siARN produjo una mayor eficiencia del silenciamiento genético en esas células.⁶¹ También se han hecho estudios *in vitro* y *in vivo* con dendrones de lisina unidos a MTX y neurotensina, que es un

⁵⁷ A. Quintana, E. Raczka, L. Pichler, I. Lee, A. Myc, I. Majoros, A. K. Patri, T. Thomas, J. Mule, J. R. Baker, *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 1310-1316.

⁵⁸ (a) J. F. Kukowska-Latallo, K. A. Candido, Z. Y. Cao, S. S. Nigavekar, I. J. Majoros, T. P. Thomas, L. P. Balogh, M. K. Khan, J. R. Baker, *Cancer Res.* **2005**, *65*, 5317-5324. (b) I. J. Majoros, T. P. Thomas, C. B. Mehta, J. R. Baker, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5892-5899. (c) A. Myc, J. F. Kukowska-Latallo, P. Cao, B. Swanson, J. Battista, T. Dunham, J. R. Baker, *Anticancer Drugs* **2010**, *21*, 186-192.

⁵⁹ H. Zong, T. P. Thomas, K. H. Lee, A. M. Desai, M. Li, A. Kotlyar, Y. Zhang, P. R. Leroueil, J. J. Gam, M. M. Banaszak Holl, J. R. Baker, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 982-991.

⁶⁰ E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491-497.

⁶¹ T. L. Kaneshiro, Z. R. Lu, *Biomaterials* **2009**, *30*, 5660-5666.

neuropéptido cuyo receptor está sobreexpresado en muchas células cancerígenas que muestran una mayor reducción del crecimiento del tumor.⁶²

Los factores de crecimiento como las proteínas endógenas o esteroides son capaces de estimular el crecimiento celular o la proliferación y diferenciación celular. Los factores de crecimiento fibroblastos y los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) estimulan la diferenciación de los vasos sanguíneos y sus receptores están sobreexpresados en los vasos sanguíneos angiogénicos. Estos receptores pueden unirse a anticuerpos monoclonales (MoAb) y luego pueden ser insertados en dendrímeros. Por ejemplo. La Herceptina,⁶³ que se dirige a un receptor del factor de crecimiento epitelial o el FGF-1 recombinante⁶⁴ han sido utilizados para introducir dendrímeros PAMAM en células que sobreexpresan estos receptores. Otro ejemplo es el estudio llevado a cabo por Baker⁶⁵ que muestra que dendrímeros PAMAM de 5^o generación equipados con MTX y anti- MoAb EGFR tienen una menor citotoxicidad comparado con el compuesto activo (MTX) libre debido al aumento del tiempo de residencia de los conjugados en los lisosomas.

La terapia fotodinámica (PDT) se basa en la administración de fármacos fotosensibles para posteriormente irradiar con láser los tejidos tumorales. Al excitar la molécula se produce un estado de elevada energía capaz de reaccionar con el oxígeno lo que permite la formación local de especies de oxígeno reactivo altamente tóxicas capaces de inducir una apoptosis o necrosis en las células neoplásicas, los problemas son la baja solubilidad y el comportamiento de autoagregación de los compuestos fotosensibilizadores π -conjugados. Se ha estudiado el uso de dendrímeros para la administración de agentes fotodinámicos y estos mostraron una mejora tanto en la

⁶² C. Falciani, M. Fabbrini, A. Pini, L. Lozzi, B. Lelli, S. Pileri, J. Brunetti, S. Bindi, S. Scali, L. Bracci, *Molec. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2441-2448.

⁶³ T. P. Thomas, R. Shukla, J. L. Peters, A. M. Desai, J. Kukowska-Latallo, A. K. Patria, A. Koltar, J. R. Baker, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1109-1115.

⁶⁴ T. P. Thomas, R. Shukla, A. Koltar, J. Kukowska-Latallo, J. R. Baker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 700-703.

⁶⁵ T. P. Thomas, R. Shukla, J. L. Peters, A. M. Desai, A. Koltar, S. J. Park, J. R. Baker, *Nanotechnology* **2008**, *19*, 295102-295110.

selectividad como en la retención en los tumores.⁶⁶ El primer reporte en este campo⁶⁷ trata de la entrega de ac. 5-aminolevulinico (ALA), que es insoluble a través de dendrímeros recubiertos por residuos ALA. Los dendrímeros con núcleo de porfirina también han sido usados en PDT, estos núcleos están rodeados de cuñas tipo Fréchet donde los grupos terminales son aminas o ac. Carboxílicos capaces de autoensamblarse en solución salina tamponada con fosfato con moléculas surfactantes de carga opuesta y formar micelas de complejos polianiónicos (PIC).⁶⁸ La estrategia de micelas PIC hace que aumente la protección de los fotosensibilizadores y es responsable de una mayor captación en los tumores por el EPR.⁶⁹

La terapia de captura de neutrones en boro se basa en la irradiación de ^{10}B con neutrones térmicos de baja energía, generando núcleos de helio de alta energía (^4He) y iones litio (^7Li), produciendo una alta toxicidad en las células, sin embargo, su toxicidad es limitada debido a la corta trayectoria de esas partículas en los tejidos por lo que una posible solución sería dirigir las partículas dendríticas. Una serie de dendrímeros PAMAM de tercera generación equipados con decaborano y cadenas PEG con AF mostraron en estudios *in vitro* una absorción mediada por los receptores del AF favorable, sin embargo, los estudios *in vivo* revelaron una elevada acumulación en el hígado y los riñones.⁷⁰ En este sentido, el grupo de Barth también realizó estudios *in vivo* con dendrímeros PAMAM boronados y equipados con diferentes MoAb dirigidos a gliomas. Estos estudios mostraron un aumento

⁶⁶ (a) M. Triesscheijn, P. Baas, J. H. Schellens, F. A. Stewart, *Oncologist* **2006**, *11*, 1034–1044. (b) N. Nishiyama, H. R. Stapert, G. D. Zhang, D. Takasu, D. L. Jiang, T. Nagano, T. Aida, K. Kataoka, *Bioconjug. Chem.* **2003**, *14*, 58–66. (c) G. D. Zhang, A. Harada, N. Nishiyama, D. L. Jiang, H. Koyama, T. Aida, K. Kataoka, *J. Control Release* **2003**, *93*, 141–150. (d) S. H. Battah, C. E. Chee, H. Nakanishi, S. Gerscher, A. J. MacRobert, C. Edwards, *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12*, 980–988.

⁶⁷ S. H. Battah, C. E. Chee, H. Nakanishi, S. Gerscher, A. J. MacRobert, C. Edwards, *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12*, 980–988.

⁶⁸ G. D. Zhang, N. Nishiyama, A. Harada, D. Jiang, T. Aida, K. Kataoka, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1304 – 1309.

⁶⁹ A. Sousa - Herves, E. Fernandez - Megia, R. Riguera, *Chem. Commun.* **2008**, 3136 – 3138.

⁷⁰ S. Shukla, G. Wu, M. Chatterjee, W. L. Yang, M. Sekido, L. A. Diop, R. Muller, J. J. Sudimack, R. J. Lee, R. F. Barth, W. Tjarks, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 158 – 167.

del tiempo de supervivencia del compuesto y resaltaron la necesidad de una mejor estrategia de focalización.⁷¹

5.3.3.2. Dendrímeros para la encapsulación de medicamentos

La encapsulación de principios activos en dendrímeros para su posterior liberación mediante interacciones lipofílicas o electrostáticas, presentan la ventaja de que se pueden funcionalizar exteriormente con cadenas de PEG, que aumenta la solubilidad y biocompatibilidad, y/o con receptores específicos que aumenten su selectividad.

Algunos dendrímeros solubles presentan la posibilidad de encapsular en su interior moléculas lipofílicas para su solubilización en agua. El primer reporte de encapsulación de moléculas huésped (colorantes) en dendrímeros se llevó a cabo por Meijer en 1994, a lo sé llamo “dendrític box” o caja dendrítica.⁷² Además, este tipo de dendrímeros presentan la posibilidad de funcionalización exterior para mejorar sus propiedades como la solubilidad, la posibilidad de dirigirse a objetivos específicos, la biocompatibilidad, así como la estabilidad de los complejos anfitrión huésped debido a la combinación de los efectos lipofílico, los enlaces de hidrógeno y las interacciones iónicas. Además de todo esto la modificación de la periferia de los dendrímeros también puede mejorar la biodisponibilidad (de los principios activos encapsulados) mediante “targeting” pasivo o activo, y la capacidad para traspasar las barreras fisiológicas, lo que permite un mejor control sobre la liberación de medicamentos, estos sistemas pueden ser diseñados para la liberación del principio activo en la circulación o asegurar la entrega en células objetivo bajo las condiciones específicas del tumor.⁷³

⁷¹ (a) W. L. Yang, G. Wu, R. F. Barth, M. R. Swindall, A. K. Bandyopadhyaya, W. Tjarks, K. Tordoff, M. Moeschberger, T. J. Sfera, P. J. Binns, K. J. Riley, M. J. Ciesielski, R. A. Fenstermaker, C. J. Wikstrand, *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 883-891. (b) W. L. Yang, R. F. Barth, G. Wu, S. Kawabata, T. J. Sfera, A. K. Bandyopadhyaya, W. Tjarks, A. K. Ferketich, M. L. Moeschberger, P. J. Binns, K. J. Riley, J. A. Coderre, M. J. Ciesielski, R. A. Fenstermaker, C.J. Wikstrand, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 3792-3802.

⁷² J. F. G. A. Jansen, E. M. M. Debrabandervandenberg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226-1229.

⁷³ L. M. Kaminskas, V. M. McLeod, B. D. Kelly, et al., *Nanomedicine* **2012**, *8*, 103-101.

Funcionalización con PEG

La PEGilación además de aumentar la solubilidad de los compuestos ofrece una protección contra la opsonización y el consumo por el RES, además muestra un control sobre el tamaño del portador que es beneficioso para la acumulación en tejidos tumorales mediante el efecto EPR. Es importante elegir un tamaño adecuado de las cadenas de PEG, ya que el uso de cadenas cortas de PEG produce sistemas menos eficientes a la hora de mantener las moléculas huésped en el interior de los dendrímeros mientras que el uso de cadenas largas reduce significativamente la tasa de encapsulación.

Los anticancerígenos que contienen ácidos carboxílicos como el MTX o la DOX pueden interaccionar con el interior básico de los dendrímeros, como es el caso de los PAMAM o los PPI⁷⁴ y la tasa de encapsulación aumenta con la generación. También se pueden encapsular los compuestos activos polimerasas (liposomas resultado del autoensamblaje de polímeros) o micelas dendríticas.⁷⁵ Alternativamente, las arquitecturas dendriméricas con núcleos multicapa compuestas por núcleos PEI hiperramificados funcionalizados con una capa interna de cadenas alquilo y una capa terminal de cadenas PEG, imitan las estructuras de los liposomas, con un núcleo y una capa exterior hidrofílica, con una capa media apolar con la habilidad de encapsular y transportar antiinflamatorios.⁷⁶

La conjugación de antimicrobianos con dendrímeros incrementa la bioabilidad, reduce los efectos secundarios y la deposición superficial de los principios activos, por ejemplo, los antimaláricos que producen serios efectos secundarios, tienen tiempos de vida cortos *in vivo* y su conjugación con dendrímeros aumenta su solubilidad y estabilidad. Los antibióticos también se pueden conjugar con dendrímeros para aumentar su solubilidad y eficiencia, por ejemplo, Sulfametoxazol combinado con dendrímeros

⁷⁴ G. F. Pan, Y. Lemmouchi, E. O. Akala, O. Bakare, *J. Bioact. Comp. Polym.* **2000**, 20, 113-128.

⁷⁵ A. V. Ambade, E. N. Saviriar, S. Thayumanaban, *Molec. Pharm.* **2005**, 2, 264-272.

⁷⁶ M. A. Qadir, M. R. Radowski, F. Kratz, K. Licha, P. Hauff, R. Haag, *J. Control. Release* **2008**, 132, 289-294.

PAMAM con grupos amino terminal demostraron que aumentaba la solubilidad y la actividad antimicrobiana del compuesto activo contra *Escherechia coli*.⁷⁷

Los complejos formados por la encapsulación de metales en dendrímeros también pueden tener función antimicrobótica como los complejos dendrímero-plata obtenidos con dendrímeros PAMAM, aunque no se sabe si la actividad antibiótica es debida a la estructura, la generación o la toxicidad de la plata.⁷⁸

Los dendrímeros terminados en grupos amino interactúan con antiinflamatorios noesteroides, por ejemplo, la fenilbutazona interacciona con los dendrímeros PAMAM mediante la encapsulación y además a través de interacciones electrostáticas con la superficie del dendrímero. Se han sintetizado dendrones con núcleo de PEG y dendrones de ácido cítrico que encapsularon ácido mefenámico y diclofenaco eficientemente, estos compuestos son considerados hidrogeles y presentan buenos perfiles de liberación en diferentes condiciones de pH. Los hidrogeles poseen una elevada capacidad para absorber agua, buena capacidad para dirigir el fármaco y buen control de liberación.⁷⁹

La entrega ocular de fármacos es un campo que requiere una gran capacidad de penetración de los fármacos, debido a que la superficie epitelial de la córnea es casi impermeable y además es drenada continuamente por el fluido lagrimal. Pilocarpina y tropicamida han sido conjugados con dendrímeros PAMAM y sus resultados *in vivo*⁸⁰ han sido satisfactorios mejorando el tiempo de residencia en la córnea gracias a las propiedades bioadhesivas del dendrímero y además no se detectó irritación ocular.

⁷⁷ M. L. Ma, Y. Y. Cheng, Z. H. Xu, P. Zu, H. Qu, Y. J. Fang, T. W. Xu, L. P. Wen, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 93-98.

⁷⁸ L. Balong, D. R. Swansin, D. A. Tomalia, G. L. Hagnauer, A. T. MacMAanus, *Nano Lett.* **2001**, *1*, 18-21.

⁷⁹ T. R. Hoare, D. S. Kohane, *Polymer* **2008**, *49*, 1993-2007.

⁸⁰ T. F. Vandamme, L. Brobeck, *J. Control. Release* **2005**, *102*, 23-38.

Ensamblajes supramoleculares a través de interacciones iónicas superficiales

Normalmente la complejación de fármacos mediante interacciones iónicas en las superficies de los dendrímeros cargados positivamente, reduce la citotoxicidad. Los AINEs y otros fármacos con fuerzas iónicas superficiales pueden interactuar con dendrímeros con terminaciones amino, mediante la encapsulación o a través de interacciones lipofílicas, como muestra la fig. 26. Estudios *in vivo* han demostrado que el tiempo de residencia y la vida media de los AINEs aumenta en comparación con la administración simple del fármaco.⁸¹

Si las interacciones entre los fármacos y la superficie de los dendrímeros es débil pueden ser separados por una simple disolución, si por el contrario el ensamblaje es estable incluso puede producirse un autoensamblaje para formar moléculas más grandes, estas estructuras dendríticas están compuestas normalmente por un dendrímero anfipático ionizable con surfactantes de interés biológico opuestamente cargados, la estabilidad depende del esqueleto del dendrímero y de las interacciones entre el surfactante y el fármaco.

Formulaciones dirigidas a células específicas

Este concepto se basa en la obtención de compuestos dendriméricos capaces de dirigirse a células específicas, lo que es posible gracias a las múltiples posibilidades de funcionalización de los dendrímeros. Sin embargo, a pesar de las ventajas que puede tener esto frente a otros sistemas no hay demasiados trabajos sobre este tema.

La sal fosfato de la Primaquina (un antimalárico) ha sido conjugada con un dendrímero PPI de generación 5 revestido con galactosa⁸² y los estudios *in vivo* en ratas albinas mostraron una disminución de la toxicidad y un aumento del consumo hepático, órgano objetivo del fármaco.

⁸¹ A. Asthana, A. S. Chauhan, P. V. Diwan, N. K. Jain, *AAPS PharmSciTech* **2005**, 6, E536-E542.

⁸² D. Bhadra, A. K. Yadav, S. Bhadra, N. K. Jain, *Int. J. Pharm.* **2005**, 295, 221-233.

En el caso de los anticancerígenos el posible direccionamiento hacia los órganos de interés es una ventaja, un ejemplo es la funcionalización superficial de dendrímeros PAMAM con PEG y cargados con 5-fluoracilo (5-FU)⁸³ lo que redujo la toxicidad hemolítica y favoreció la acumulación del 5FU en el tumor.

Dendrímeros poliéster-co-poliéter, que son solubles y biocompatibles se han conjugado con MTX para su liberación en los gliomas⁸⁴ (tumores cerebrales) y mediante la glicoxidación parcial de los grupos hidroxilo terminales con D-glucoxilamina para mejorar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, han demostrado según estudios *in vitro* que se produce mayor consumo celular de MTX, penetración y difusión una reducción del tamaño del tumor.

5.3.4. Uso de dendrímeros para terapia génica⁸⁵

La terapia génica se basa en la modificación de células mediante la introducción de material genético externo en estas y se puede llevar a cabo *in vitro* o *in vivo* para el tratamiento de enfermedades relacionadas con deficiencias genéticas. Tanto el ADN como el siRNA (*small interfering RNA*, ARN pequeño de interferencia (ARNip) o ARN de silenciamiento) externo son inestables en el medio celular, y son degradados rápidamente. Debido a esto se han buscado métodos para la transferencia de material genético a las células sin dañarlas, como es el uso de vectores genéticos. La terapia génica se puede llevar a cabo mediante el uso de virus para la transfección, o también mediante la formación de complejos del ADN con moléculas catiónicas, como pueden ser los dendrímeros.

⁸³ P. Singh, U. Gupta, A. Asthana, N. J. Jain, *Bioconjugate. Chem.* **2008**, *19*, 2239-2252.

⁸⁴ R. S. Dhanikula, A. Argaw, J. F. Bouchard, P. Hildgen, *Molec. Pharm.* **2008**, *5*, 105-106.

⁸⁵ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 413-426.

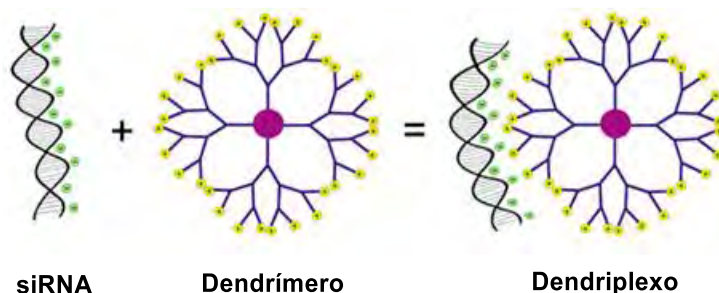


Figura 21. Estructura de un dendriplexo⁸⁶

Los complejos formados por las interacciones electrostáticas entre dendrímeros catiónicos y el ADN/ARN aniónico se llaman dendriplexo (fig. 21) y para poder utilizarlos en la transfección de genes deben de ser capaces de dirigirse a moléculas diana y penetrar las membranas celulares, no ser tóxicos para las células, ser estables en el medio celular y liberar el gen después de la captación celular. Una vez inyectado el dendriplexo, este entra en las células mediante un proceso de endocitosis para luego ser retenido en los endosomas/lisosomas y su posterior liberación al citoplasma.

Los dendrímeros PAMAM se han vuelto los más populares para usar como vectores de liberación de genes, después del trabajo pionero del grupo de Szoka.⁸⁷ Su estudio mostró una mayor eficiencia que cuando se utilizaban simplemente polilisina, lo que se correlacionó con diferentes parámetros como la generación, tamaño y forma, con un máximo de eficacia para el dendrímero de generación 6. Posteriormente Szoka y col. observaron que los dendrímeros degradados por un proceso de termólisis presentaban una transfección más eficiente,⁸⁸ esto se debe a que presentan una mayor flexibilidad y son capaces de formar estructuras más compactas con el ADN. Esto ha sido confirmado por estudios *in vitro* e *in vivo*, con dendrímeros PAMAM activados térmicamente.⁸⁹ La alta fracción molecular de los

⁸⁶ M. Ferenc, E. Pedziwiatr-Werbicka, K. E. Nowak, B. Klajnert, J. P. Majoral, M. Bryszewska, *Molecules* **2013**, *18*, 4451-4466.

⁸⁷ J. Haensler, F. C. Szoka, *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 372-379.

⁸⁸ M. X. Tang, C. T. Redemann, F. C. Szoka, *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 703-714.

⁸⁹ G. Navarro, C. T. de Ilarduya, *Nanomedicine: NBM* **2009**, *5*, 287-297.

dendrimeros degradados llevó a la comercialización por parte de Quiagen de los dendrimeros activados bajo el nombre de *SuperFect™* (ver sección 5.3.6).

Posteriormente surgió la necesidad de reducir la citotoxicidad de los compuestos dendríticos y mejorar su solubilidad en agua, lo que se hizo mediante la modificación de la estructura superficial de los dendrimeros. A pesar de que los dendriplexos mostraban una menor toxicidad que los dendrimeros PAMAM de partida ya que las cargas positivas superficiales se blindaban al formar el complejo con el ADN, seguían siendo potencialmente tóxicos. La modificación superficial de los dendriplexos con cadenas de PEG redujo su toxicidad y aumento su solubilidad en agua sin afectar a la capacidad de transfección.⁹⁰ Los estudios de Qi y col.⁹¹ *in vivo* demostraron los beneficios de la utilización de PEG.

A parte de las modificaciones en la superficie de los dendrimeros también se han modificado los núcleos de estos dendrimeros con moléculas altamente funcionales como trimesil, pentaeritritol o inositol.⁹²

Los dendrimeros PPI gracias a sus grupos amino terminal también tienen la capacidad de formar dendriplexos⁹³ y además sus grupos amino internos pueden actuar como una “esponja de protones” para favorecer el escape de los lisosomas. La funcionalización externa también puede modificar drásticamente la citotoxicidad.

Además de estos también se han usado otras estructuras dendriméricas para la formación de dendriplexos⁹⁴ como los dendrimeros de poli(L-lisina) (PLL), de poli(fosforohidrazona) (PPH) y dendrimeros carbosilano.

⁹⁰ T. Kim, H. J. Seo, J. S. Choi, H. S. Jang, J. Baek, K. Kim, J. S. Park, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 2487-2492.

⁹¹ R. Qi, Y. Grao, Y. Tang, R. R. He, T. L. Liu, Y. He, S. Sun, B. Y. Li, G. Liu, *AAPS PharmSciTech*. **2009**, *11*, 395-405.

⁹² X. Q. Zhang, X. L. Wang, S. W. Huang, R. X. Zhuo, Z. L. Liu, H. Q. Mao, K. W. Leong, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 341-350.

⁹³ B. H. Zinselmeyer, S. P. Mackay, A. G. Schatzlein, I. F. Uchegbu, *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 960-967.

⁹⁴ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 422-425.

5.3.5. Dendrímeros con actividad biológica

Algunos dendrímeros presentan propiedades biológicas impredecibles de acuerdo con sus estructuras como la regulación génica de macrófagos primarios humanos, o la posibilidad de actuar como antiinflamatorios entre otras. Esto es debido en gran medida a las propiedades multivalentes de estos dendrímeros y un caso particular son los glicodendrímeros.

La peculiaridad que ofrecen los dendrímeros gracias a sus múltiples enlaces, si se comparan con otros polímeros sintéticos o con otras estructuras de origen natural como pueden ser las proteínas o los lisosomas, es que su carácter multivalente permite les permite establecer múltiples interacciones con las superficies receptoras de las células, obteniéndose interacciones ligando receptor reforzadas debido a los enlaces simultáneos.

Cuando un grupo funcional se une a la superficie de un dendrímero sus propiedades no guardan una relación proporcional con el número de grupos funcionales unidos a la superficie, esta variación de las propiedades de los grupos funcionales son debidas al “efecto dendrimerico” que puede ser positivo o negativo.

Las terapias antiangiogénicas se basan en la inhibición de la formación de nuevos vasos capilares, responsables del crecimiento de los tumores, y la heparina aumenta la de los factores de crecimiento angiogénicos. Los dendrímeros policatiónicos recubiertos de arginina⁹⁵ han demostrado una actividad antiangiogénica debido a la unión competitiva de las especies catiónicas con los factores angiogénicos externos como la heparina. Se han realizado estudios *in vitro*⁹⁶ con dendrímeros PAMAM parcialmente

⁹⁵ S. Kasai, H. Nagasawa, M. Shimamura, Y. Uto, H. Hori, *Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 951-954.

⁹⁶ S. Shaunak, S. Thomas, E. Gianasi, A. Godwin, E. Jones, I. Teo, K. Mireskandari, P. Luthert, R. Duncan, S. Patterson, P. Khaw, S. Brocchini, *Nat. Biotechnol.* **2004**, 22, 977-984.

decorados con glucosamina y estudios *in vivo* con dendrímeros catiónicos PPL.⁹⁷

Glicodendrimeros

Los glicodendrimeros son glicoconjugados que se obtienen mediante la unión de las aminas terminales de los dendrímeros (PAMAM o dendrímeros de lisina), con manosa-isocianato, ácido siálico o lactosa, estos pueden conducir a una distribución de los azúcares en ambientes adecuados ya que pueden interactuar selectivamente con los receptores de algunas células como, las lectinas, las relacionadas con la infección, el cáncer, la inmunología o la inflamación. En este sentido, André y colaboradores han llevado a cabo la síntesis de glicodendrimeros unidos a unidades de lactosa.⁹⁸

Dendrimeros antimicrobianos

Las propiedades antimicrobianas de los dendrímeros se basan en su capacidad para matar o inhibir la proliferación de microorganismos patógenos mediante la desestabilización de las membranas celulares por la inserción de moléculas surfactantes y se pueden subdividir en antibióticos (antibacterianos), antivirales, antifúngicos y antiparasitarios. Los dendrímeros son considerados como micelas unimoleculares ya que tienen a pH fisiológico especies policationicas. Los dendrímeros polianiónicos también tienen propiedades antimicrobióticas ya que actúan como inhibidores dirigidos a receptores virales ricos en cationes.

Los dendrímeros policationicos son comparables a las micelas ya que poseen un núcleo lipofílico y una superficie con cargas polares, su citotoxicidad depende de la generación del dendrímero y del número de cargas positivas en su periferia.

⁹⁷ K. T. Al-Jamal, W. T. Al-Jamal, S. Akerman, J. E. Podesta, A. Yilmazer, J. A. Turton, A. Bianco, N. Vargesson, C. Kanthou, A. T. Florence, G. M. Tozer, K. Kostarelos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 3966-3971.

⁹⁸ S. André, R. J. Pieters, I. Vrasidas, H. Kaltner, L. Kuwabara, F. T. Liu, R. M. J. Liskamp, H. J. Gabius, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 822-830.

Dendrimeros PAMAM con grupos terminales amino han demostrado tener actividad antimicrobiana contra bacterias gram positivas y negativas,⁹⁹¹⁰⁰ la PEGilación parcial de estos compuestos induce una menor actividad antibacteriana y menor citotoxicidad hacia las células epiteliales corneales humanas, por lo que es posible limitar esta actividad antimicrobiana mediante la PEGilación parcial de los dendrimeros. El grupo de Kannan¹⁰¹ ha explorado el potencial de dendrimeros PAMAM como antibióticos *in vivo*, mediante una aplicación tópica cervical en conejillos de indias con *E. Coli*, mostrando la actividad antibiótica de los grupos amino y una gran citotoxicidad alrededor de las células epiteliales.

Los dendrimeros antipriones actúan eliminando los priones a través de enlaces poliamino en condiciones ácidas. Se han hecho estudios *in vitro* e *in vivo* de la actividad antiprionica de dendrimeros PPH rodeados de aminas terciarias¹⁰² a concentraciones no tóxicas mostrando un efecto protector contra las infecciones por priones. El grupo de Boas y Heegaard¹⁰³ mostró que dendrimeros PPI con grupos periféricos de guanidinio perturbaban la fibrilación de péptidos mientras que el dendrímero sin guanidinio era un soporte para ella. Por lo que se puede concluir que los dendrimeros catiónicos juegan un papel importante en los estados tempranos de la infección.

Los glicodendrimeros son una alternativa a estos dendrimeros catiónico ya que tienen menor toxicidad y muestran una mejora a la hora de traspasar la barrera hematoencefálica, en este campo el grupo de Appelhans ha

⁹⁹ M. K. Calabretta, A. Kumar, A. M. McDermott, C. Z. Cai, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1807-1811.

¹⁰⁰ A. I. Lopez, R. Y. Reins, A. M. McDermontt, B. W. Trautner, C. Cai, *Molec. Bio. Syst.* **2009**, *5*, 1148-1156.

¹⁰¹ B. Wang, R. S. Navath, A. R. Menjoge, B. Balakrishnan, R. Bellair, H. Dai, R. Romero, S. Kannan, R. M. Kannan, *Int. J. Pharm.* **2010**, *395*, 298-308.

¹⁰² J. Solassol, C. Crozet, V. Perrier, J. Leclaire, F. Beranjer, A. M. Caminade, B. Meunier, D. Dormont, P. J. Majoral, S. Lehmann, *J. Gen. Virol.* **2004**, *85*, 1791-1799.

¹⁰³ P. M. H. Heegaard, H. G. Pedersen, J. Flink, U. Boas, *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 127-133.

mostrado la actividad *in vivo* de dendrímeros PPI recubiertos con una densa capa de maltosa.¹⁰⁴

Los dendrímeros polianiónicos pueden presentar actividad antimicrobiana, de hecho, los desinfectantes aniónicos actúan como sistemas micelares con propiedades bactericidas, y también pueden actuar como antivíricos, debido a que los receptores víricos poseen regiones ricas en cationes.

El uso de estos dendrímeros como antibióticos se produce gracias a las diferentes cargas negativas anfifílicas de su superficie que son frecuentemente usadas como desinfectante mediante la penetración y disrupción de las membranas procariotas. El grupo de Grinstaff¹⁰⁵ desarrolló dendrímeros anfifílicos biodegradables basados en glicerol y ácido succínico con 4 ácidos carboxílicos unidos a la superficie y cadenas alquílicas en el punto focal que mostraron buenos resultados de citotoxicidad contra bacterias gran positivas en comparación con Triton X-100 y SDS usados como control positivo. El efecto bactericida está relacionado con la formación de ensamblajes supramoleculares y es más selectiva que el control positivo en células eucariotas que en procariotas.

Las estrategias antivirales basadas en dendrímeros polianiónicos se basan en la interacción, tanto específica como no específica, con los componentes o los receptores de las células virales. En este sentido la mayoría de los trabajos son destinados a la inhibición de anti-HIV1, que interacciona con la V3 región de bucle de las glicoproteínas virales gp120, en este sentido tenemos que destacar el compuesto Vivagel (ver sección 5.3.6).¹⁰⁶

¹⁰⁴ B. Klajnert, D. Appellans, H. Komber, N. Mongner, S. Schwarz, S. Richter, B. Brutschy, M. Ionov, A. K. Tonkikh, M. Bryszewska, B. Voigt, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7030-7041.

¹⁰⁵ R. S. Meyers, F. S. Juhn, A. P. Griset, N. R. Luman, M. W. Grinstaff, *J. Am. Chem.* **2008**, 14444.

¹⁰⁶ M. Moulard, H. Lortat-Jacob, I. Mondor, G. Roca, R. Wyatt, J. Sodroski, L. Zhao, W. Olson, P. D. Kwong, Q. J. Sattentau, *J. Virol.* **2000**, *74*, 1948-1960.

Inmunomodulación

Un inmunomodulador es una sustancia que regula la capacidad del sistema inmune, de producir anticuerpos. Se ha estudiado la utilización de dendrímeros carbosilanos cubiertos con sales etilendiamonio para la administración de oligonucleótidos antisentido y pequeñas interferencias de RNA, mostrando que inducen a modificaciones en la expresión de genes en macrófagos primarios humanos.¹⁰⁷

Dendrímeros PPH recubiertos con derivados de ácido fosfónico presentan propiedades inmunomodulatorias y antiinflamatorias, el grupo de Majoral y Caminade en colaboración con el grupo de Fournié y Poupot¹⁰⁸ estudiaron la acción de diferentes dendrímeros en células mononucleares de sangre periférica humana mostrando a los dendrímeros PPH como amplificador de células asesinas naturales.

Jain y Tomalia mientras estudiaban la administración de indometacina se dieron cuenta de las propiedades de los dendrímeros PAMAM como antiinflamatorios incluso en ausencia del fármaco.¹⁰⁹ Más tarde Shaunak y col¹¹⁰ estudiaron las propiedades antiinflamatorias de los dendrímeros PAMAM (GEN 4.5), recubiertos por glucosamina, mostrando propiedades inmunomodulatorias como la inhibición de la síntesis de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias seguida de la activación LPS de células dendríticas humanas y macrófagos y la regulación positiva de los receptores y correceptores de membrana asociados a respuestas antiinflamatorias.

¹⁰⁷ R. Gras, L. Almonacid, P. Ortega, R. J. Serramia, R. Gomez, F. J. De la Mata, L. A. Lopez-Fernandez, M. A. Muñoz-Fernandez, *Pharm. Res.* **2009**, 26, 577-586.

¹⁰⁸ L. Griffe, M. Poupot, P. Marchand, A. Maraval, C. O. Turrin, O. Rolland, P. Métivier, G. Bacquet, J. J. Fournié, A. M. Caminade, R. Poupot, J. P. Majoral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2523-2526.

¹⁰⁹ A. S. Chauhan, P. V. Diwan, N. K. Jain, D. A. Tomalia, *Biomacromolecules* **2009**, 10, 1195-1202.

¹¹⁰ S. Shaunak, S. Thomas, E. Gianasi, A. Godwin, E. Jones, I. Teo, K. Mireskandari, P. Luther, R. Duncan, S. Patterson, P. Khaw, S. Brocchini, *Nat. Biotechnol.* **2004**, 22, 977-984.

Dendrímeros y medicina regenerativa

La medicina regenerativa o ingeniería de tejidos se basa en el uso de células vivas procesadas *ex vivo* para reparar tejidos o órganos dañados mediante la introducción de estas en organismos humanos. El uso de dendrímeros en la medicina regenerativa está asociado a las propiedades multivalentes de los dendrímeros como apuntó Grinstaff¹¹¹ que fue el pionero. Actualmente las estrategias están cambiando del uso de estructuras de biomateriales hidrolíticamente degradables a biomateriales nano-organizados que imitan la matriz extracelular que es considerada como un nanocomposite multifuncional¹¹² que está compuesto principalmente de colágeno y proteoglicanos.

En la actualidad las estructuras dendriméricas o medios desarrollados para el cultivo de células incluyen la dendronización de las superficies (fig. 22^a), la modificación de las superficies mediante la deposición de dendrímeros capa por capa (fig. 22^b) y los hidrogeles biocompatibles que contienen dendrímeros (fig. 22^c). Estos estudios generalmente son objeto del desarrollo de nuevos sustratos y componentes auxiliares que pueden promover la proliferación de células responsables de la reconstrucción de tejidos.¹¹³

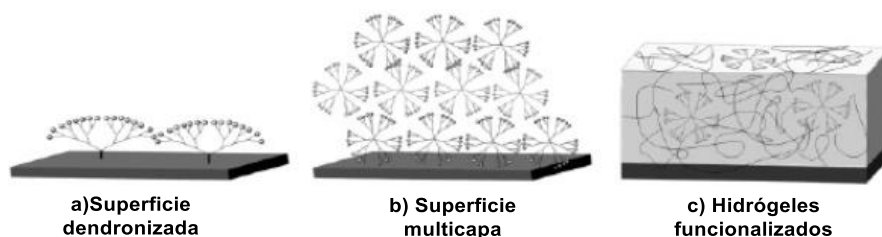


Figura 22. Estructuras dendriméricas para cultivo de células.

¹¹¹ M. W. Grinstaff, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2838-2846.

¹¹² M. Goldberg, R. Langer, X. Q. Jia, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2007**, 18, 241-268.

¹¹³ A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 498-499.

5.3.6. Medicinas basadas en dendrímeros

Actualmente hay algunos medicamentos basados en dendrímeros que se encuentran en fase clínica o preclínica, estos son:

VivaGel® de la firma australiana *Starpharma* es un microbicida vaginal que se basa en un dendrímero de polilisina de cuarta generación con 32 naftalenodisulfonatos terminales unidos al dendrímero a través de enlaces amida, estudiado para prevenir el VIH, el herpes genital y la clamidia. Esta estructura policatiónica proporciona protección contra el VIH, ya que se une a la glicoproteína gp120 presente en la superficie de los virus, evitando que se unan a los receptores CD4 de las células sanas.¹¹⁴ Además de su uso como método de prevención de enfermedades de transmisión sexual, se ha demostrado que alivia y reduce los signos y síntomas de la vaginosis bacteriana, actualmente este compuesto se encuentra en fase clínica III.¹¹⁵

SuperFect® desarrollado por *Qiagen* que es un reactivo formado por dendrímeros activos, con una arquitectura esférica definida usado para la transfección de material genético. Los grupos amino terminales interactúan con las cargas negativas de los grupos fosfato de los ácidos nucleicos y el ADN queda ensamblado en una estructura compacta, lo que facilita su entrada en las células. Este compuesto puede transportar más material genético que los virus modificados para la terapia génica (ver sección 5.3.3).¹¹⁶

Alert Ticket™ desarrollado por los laboratorios de la “*US Army Research*” y es un sistema de diagnóstico basado en dendrímeros para la detección de ántrax.

Stratus® CS comercializado por “Dade Behring” es un sistema de diagnosis basado en dendrímeros que se utiliza para el diagnóstico rápido de dolencias cardíacas.

¹¹⁴ J. F. Bermejo, P. Ortega, L. Chonco, R. Eritja, R. Samaniego, M. Müllner, E. de Jesus, J. F. de la Mata, J. C. Flores, R. Gomes, A. Muñoz-Fernandez, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 483-495.

¹¹⁵ www.starpharma.com/vivagel.

¹¹⁶ J.J. Jain, *Special Report on Gene Therapy Companies*. John Wiley & Sons **2000**, 219.

DEPTM docetaxel se encuentra actualmente en fase 1 de ensayos clínicos y ha sido desarrollado por Starpharma. Se trata de una fórmula mejorada del docetaxel (anticancerígeno), donde este se encuentra unido al armazón de un dendrímero diseñado para la liberación controlada del fármaco.¹¹⁷

Gadomer 17 es un complejo dendrítico basado en Gadolinio, que se utiliza como agente de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética (ver sección 5.3.2.2).



¹¹⁷ www.starpharma.com/drug_delivery/dep_docetaxel





OBJETIVOS



El objetivo de esta tesis es el desarrollo de dendrímero rígidos de tetrafenilmetano similares a los sintetizados anteriormente en nuestro grupo de investigación pero que posean una periferia versátil con grupos terminales que ofrezcan la posibilidad de ser fácilmente modificados. Los dendrímeros basados en unidades de tetrafenilmetano sintetizados previamente tienen cavidades internas hidrofóbicas bien definidas y forma globular persistente con los grupos terminales polares localizados en la parte externa de la molécula con pocas posibilidades de “backfolding”, propiedades *a priori* interesantes para aplicaciones biomédicas (fig. 23). Sin embargo, no son solubles en agua y debido a la naturaleza de sus grupos terminales, metil éteres, no es fácil de modificar su periferia para cambiar su solubilidad y/o funcionalizarlos. Además, son difíciles de purificar ya que presentan gran polaridad y eluyen mal en la cromatografía en capa fina y en columna, dejando cola.

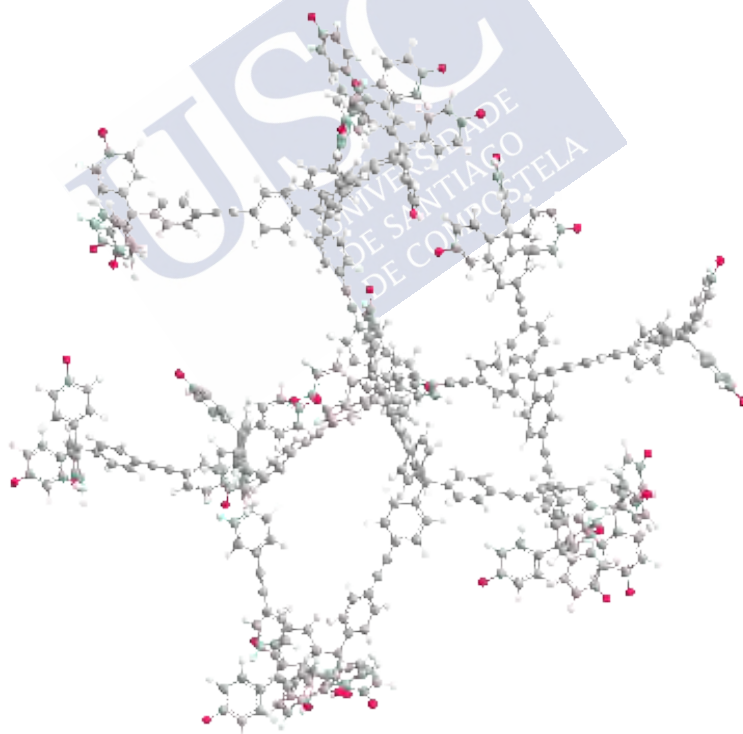


Figura 23. Estructura tridimensional de un dendrímero G2 con grupos polares terminales.

Los objetivos concretos que se han planteado son: (1) la síntesis de dendrímeros derivados de tetrafenilmetano con forma persistente globular, funcionalizados en la periferia con grupos fácilmente modificables, y su caracterización; (2) el estudio de sus propiedades ópticas, para comprobar si la modificación de la periferia de los dendrímeros influye en su luminiscencia; (3) como prueba de concepto, estudiar la modificación de la periferia para la solubilización en agua.



DISEÑO DE ESTRUCTURAS Y ESTRATEGIA DE SINTESIS



Para el diseño de estas estructuras dendríticas nos hemos basado en los trabajos previos del grupo,¹⁹ en los que se han desarrollado dendrímeros con una estructura rígida tridimensional voluminosa y cavidades bien definidas, que podrían servir para la solubilización de moléculas liposolubles entre otras aplicaciones. Otra característica que deben poseer es que los grupos periféricos deben permitir la fácil funcionalización de las moléculas una vez sintetizadas y purificadas, pero al mismo tiempo deben ser estables y no interferir con la metodología empleada en la síntesis.

Con estas premisas, se decidió funcionalizar los dendrímeros con grupos éster en la periferia, ya que con una simple hidrólisis se puede obtener un dendrímero decorado con ácidos carboxílicos. Estos pueden transformarse en las correspondientes sales sódicas o potásicas, para solubilizar la molécula en agua. Además, posteriormente pueden unirse con facilidad a otras moléculas capaces de conferir al dendrímero propiedades diferentes como a cadenas de polietilenglicol, que son biocompatibles, o a moléculas específicas, capaces de transportar los compuestos a receptores en tejidos diana. Esta funcionalización periférica podría llevarse a cabo formando amidas, para lo cual se dispone de todo el arsenal de reactivos utilizados en la síntesis de péptidos.

Por otra parte, se han seleccionado ésteres de etilo como primera opción de grupos funcionales terminales y, además, se estudiará si utilizando ésteres de dodecilo mejora la solubilidad y facilidad de purificación de los dendrímeros, y si el incremento del impedimento estérico en la periferia de los dendrímeros y sus precursores influye en la viabilidad de la síntesis.

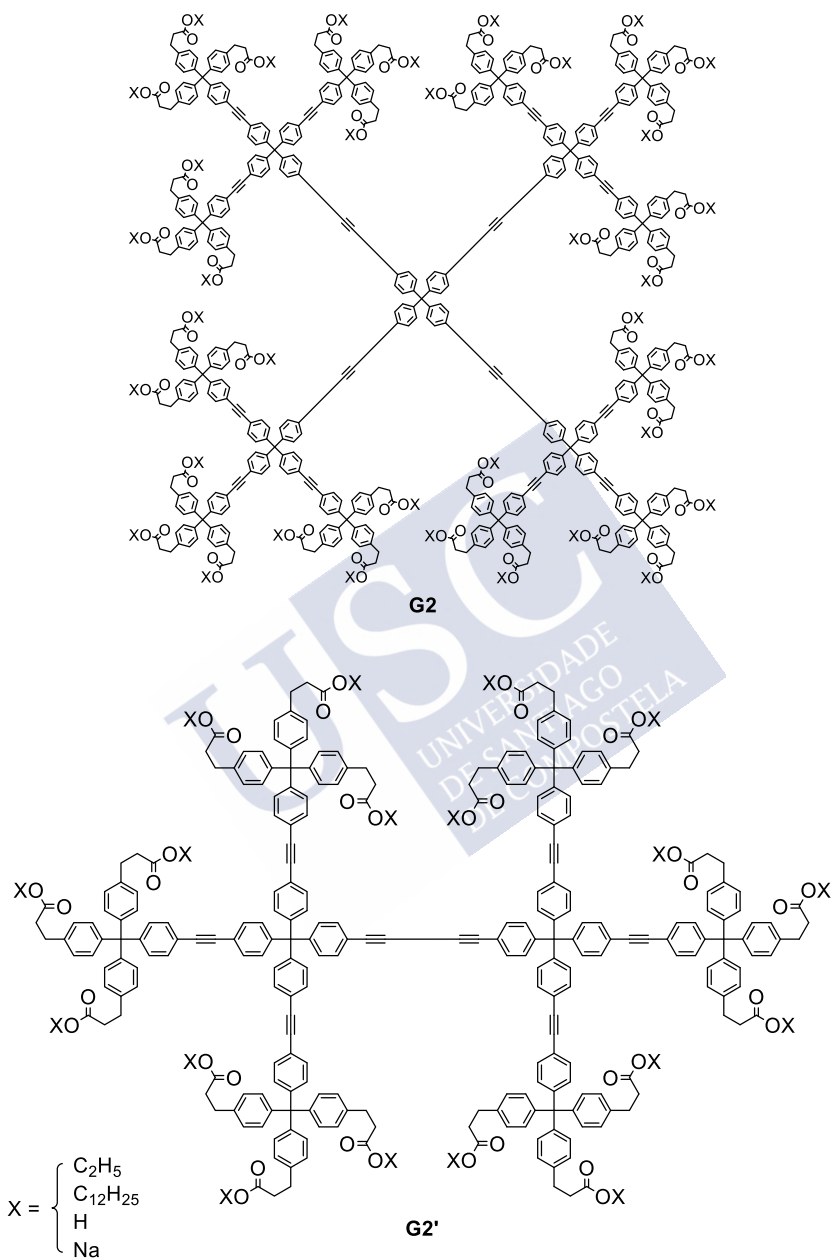


Figura 24. Estructura de los dendrímeros de segunda generación funcionalizados en la periferia, objetivo de este trabajo.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se diseñaron dos tipos de estructuras dendríticas con ésteres terminales y nodos de tetrafenilmetano con conectores etinileno, los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano y los dendrímeros con núcleo diacetileno de primera y segunda generación (fig. 24). Los que tienen tetrafenilmetano tienen forma de estrella para la primera generación y forma globular esférica para la segunda, mientras que los dendrímeros con núcleo diacetileno tienen una forma globular ovalada, según observaciones realizadas con modelos moleculares, y por los cálculos realizados para los dendrímeros con grupos metoxilo terminales.¹⁹ Con excepción del dendrímero de primera generación con núcleo diacetileno, todas las estructuras tienen cierta similitud con las proteínas, ya que tienen formas globulares y cavidades internas bien definidas que proporcionan un interior hidrófobo, mientras que los grupos polares están localizados en el exterior expuestos al disolvente. Debido a la rigidez de las macromoléculas el espacio conformacional es reducido y el plegamiento de los grupos terminales hacia el interior del dendrímero (“backfolding”) es poco importante.

En la figura 25 se muestra la retrosíntesis propuesta para los dendrímeros de segunda generación, que se basa en la ruta convergente desarrollada previamente en el grupo para los dendrímeros con grupos metoxilo terminales.¹⁹ El dendrímero con núcleo tetrafenilmetano **G2** se prepararía mediante una reacción de Sonogashira¹¹⁸ del correspondiente dendrón de segunda generación debidamente funcionalizado en la periferia, **DG2**, con el *tetrakis*(4-yodofenil)metano, **1**.

¹¹⁸ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

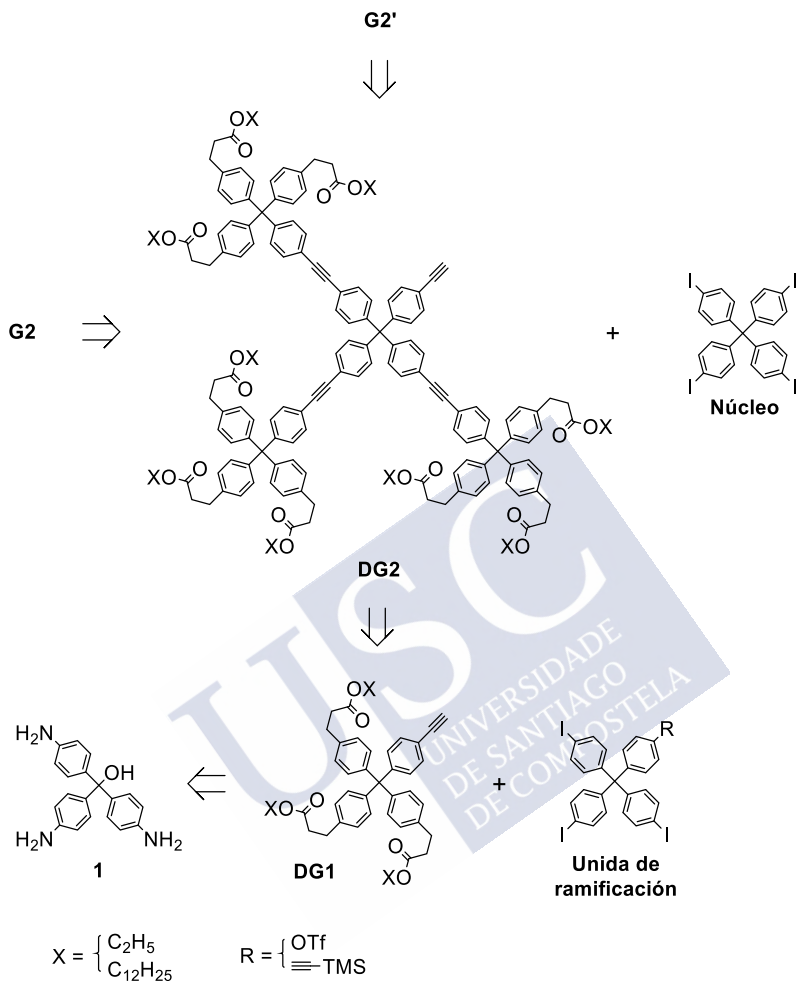


Figura 25. Retrosíntesis del dendrímero **G2** y del dendrímero **G2'**.

El dendrón **DG2** también daría lugar al dendrímero con núcleo diacetileno **G2'** mediante una reacción de homoacoplamiento de tipo Glaser.¹¹⁹ A su vez, los dendrones de generaciones superiores se obtendrán mediante el acoplamiento de Sonogashira entre los dendrones de la generación anterior con una unidad de ramificación triyodada (**DG2** a partir

¹¹⁹ C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422-424.

de **DG1**). Este dendrón de primera generación se prepararía a partir de la pararosnilina **1**. Por último, los dendrímeros de primera generación se obtendrían de forma similar mediante reacción de Sonogashira o homoacoplamiento tipo Glaser a partir de **DG1**.

La reacción de Glaser consiste en el acoplamiento catalizado por cobre entre grupos alquino terminales de dos moléculas idénticas, en presencia de una base y oxígeno; mientras que la reacción de Sonogashira es el acoplamiento cruzado entre grupos alquino terminales y halogenuros de arilo, catalizado por paladio que normalmente transcurre en presencia de una base y ausencia de oxígeno. La dimerización del alquino tipo Glaser también puede un producto secundario de la reacción de Sonogashira.





ANTECEDENTES





En trabajos anteriores¹²⁰ llevamos a cabo la síntesis de estructuras preliminares donde exploramos diferentes vías de funcionalización terminal de los dendrímeros de tetrafenilmetano. Puesto que esta tesis es la continuación de dichos estudios, estos se describen a continuación.

1. Síntesis de una Unidad Terminal (DG1)

1.1. Ruta 1: unidad terminal con espaciadores amida

En un primer momento nos planteamos la preparación de una unidad terminal **3** con conectores tipo amida entre las unidades de tetrafenilmetano y los grupos éster de la periferia, que se podría obtener de la pararosanilina **1**, producto comercial, según se muestra en el esquema retrosintético propuesto (fig. 26).

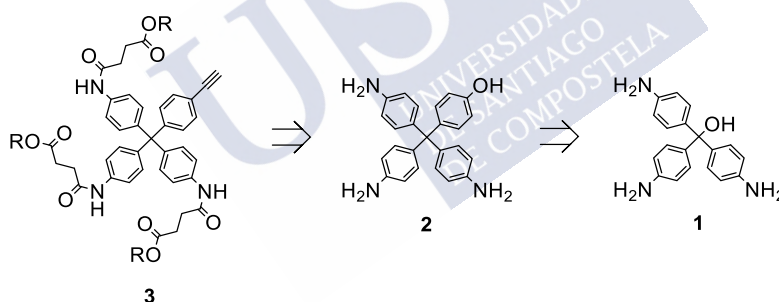
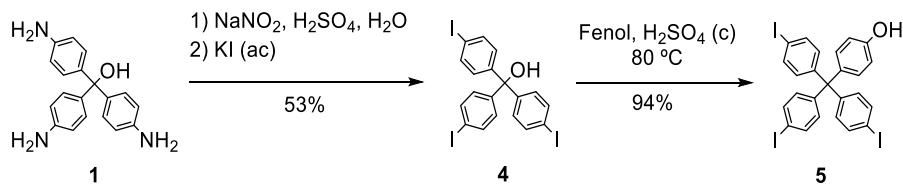


Figura 26. Retrosíntesis de la unidad terminal **3**.

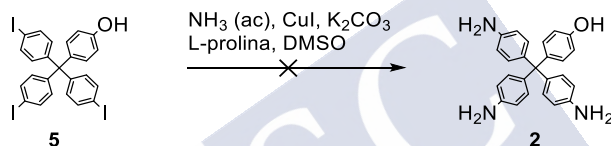
Para llevar a cabo la síntesis de **2**, se preparó en primer lugar el fenol **5** (fig. 27) a partir de la pararosanilina base **1**, siguiendo métodos descritos en la bibliografía.¹²¹ Para ello se realizó la transformación del compuesto **1** en una sal de diazonio que posteriormente se hizo reaccionar con yoduro potásico para obtener el triyoduro **4** con un rendimiento del 53%.

¹²⁰ S. Campaña: Desarrollo de nanopartículas dendríticas PEGiladas. Trabajo fin de máster, Universidad de Santiago de Compostela, 2014.

¹²¹ M. Gallina, B. Baytekin, C. Schalley, P. Ceroni, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1528-1535.

**Figura 27.** Síntesis del fenol **5**.

Posteriormente el compuesto **4** se transformó en el fenol **5** mediante una alquilación de Friedel-Crafts. Se hizo reaccionar el alcohol terciario **4** con fenol en medio ácido para obtener el compuesto deseado con un rendimiento del 94%.

**Figura 28.** Síntesis del compuesto **2**.

Por último, se procedió a la aminación de **5** con amoníaco para obtener **2**, siguiendo las condiciones de Chang¹²² (fig. 28), pero el fenol apenas reaccionó después de tres días, por lo que se decidió cambiar de espaciador.

1.2. Ruta 2: unidad terminal con espaciadores etinileno.

Con el compuesto **5** en mano, pensamos que podríamos obtener de una forma relativamente sencilla una unidad terminal con grupos éster de tipo **7** (fig. 29). El análisis retrosintético planteado supone introducir mediante acoplamiento de Sonogashira los ésteres insaturados, para luego llevar a cabo la transformación del fenol en el triflato **6** y a través de un nuevo acoplamiento de Sonogashira instalar el alquino del punto focal del dendrón.

¹²² S. Nobusue, Y. Mukai, Y. Fukumoto, R. Umeda, K. Tahara, M. Sonoda, Y. Tobe, J. Kim, S. Chang, *Chem. Commun.* **2008**, 3052-3054.

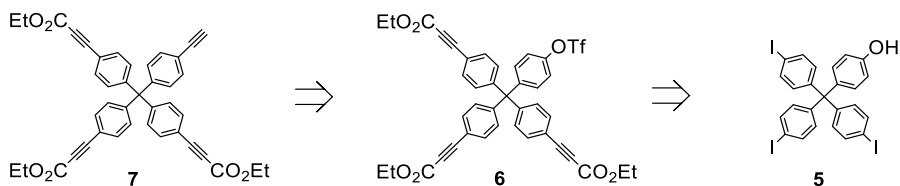


Figura 29. Retrosíntesis del compuesto 7.

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de Sonogashira del compuesto **5** y propiolato de etilo, no se obtuvo el producto triacoplado deseado **8** (fig. 30), ya que se produjo la adición conjugada del fenol al propiolato de etilo, aislándose del medio de reacción el producto secundario **9**, cuya estructura se asignó en base a su espectro de RMN-¹H.

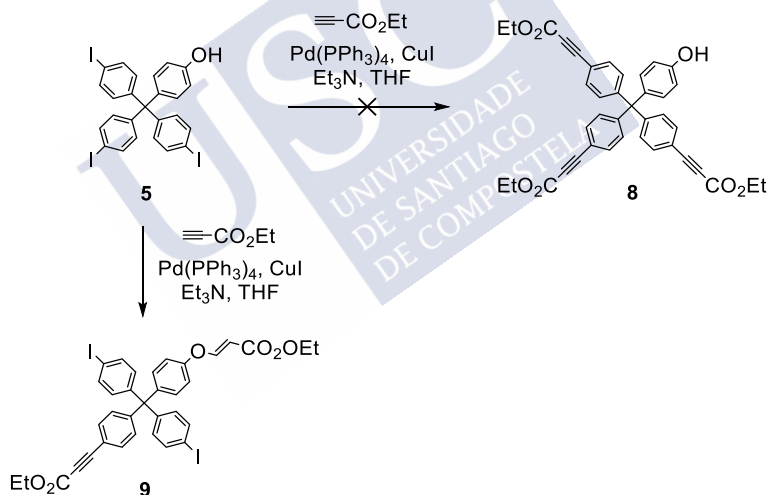


Figura 30. Reacción entre el fenol **5** y el propiolato de etilo.

Para evitar la reacción secundaria de adición conjugada al propiolato de etilo, se decidió proteger previamente el fenol como triflato, para

lo cual se trató el fenol **5** con anhídrido triflico, utilizando trietilamina como base¹²³ y se obtuvo el compuesto **10** con un rendimiento del 78% (fig. 31).

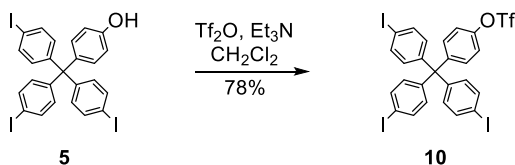


Figura 31. Síntesis del triflato **10**.

Posteriormente, se acometió el acoplamiento de Sonogashira entre el triflato **10** y el propiolato de etilo para la síntesis del compuesto **6**, ensayando diferentes condiciones de reacción variando la temperatura, la base utilizada y los equivalentes de reactivo (fig. 32).

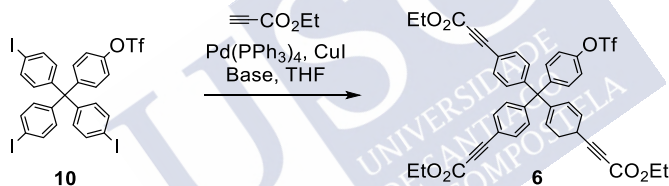


Figura 32. Acoplamiento entre el triflato **10** y propiolato de etilo.

En un primer momento se utilizan las condiciones habituales, con trietilamina como base, y se fueron variando las cantidades de catalizador, los equivalentes de propiolato de etilo y de trietilamina, la temperatura y el tiempo de reacción. Pero como mucho solo logramos obtener trazas del compuesto deseado.

Un análisis detallado del crudo de reacción nos mostró que este contenía el compuesto monoacoplado, el diacoplado y dos subproductos más, uno de los cuales era el resultado de la adición conjugada de la trietilamina al propiolato de etilo.

¹²³ S. Nobusue, Y. Mukai, Y. Fukumoto, R. Umeda, K. Tahara, M. Sonoda, Y. Tobo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12814-12824.

Finalmente decidimos cambiar de base para evitar la adición conjugada de la trietilamina al sistema α,β -insaturado del propiolato de etilo. Se escogió una base no nucleófila como es el carbonato potásico para evitar la reacción de adición conjugada. En este caso, se obtuvo el compuesto deseado **6** con un rendimiento del 80%.

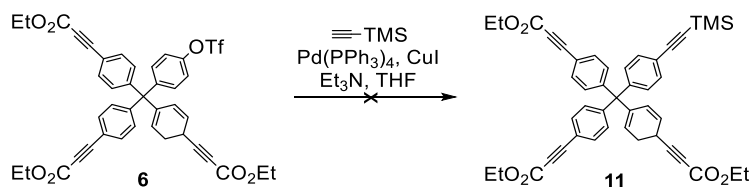


Figura 33. Obtención del compuesto **11**.

Después de obtener el compuesto **6**, este se hizo reaccionar con trimetilsililacetileno mediante reacción de Sonogashira empleando trietilamina como base, para preparar la unidad terminal protegida **11** (fig. 33), sin embargo, el resultado de la reacción no fue el deseado debido a que se produjo la adición conjugada de la trietilamina a los sistemas α,β -insaturados del compuesto **6**.

Debido a que estos sistemas α,β -insaturados presentan una gran reactividad se decidió que, para evitar problemas en futuras etapas de la síntesis, así como de estabilidad en los dendrímeros finales, era mejor hidrogenar los triples enlaces y, por lo tanto, cambiar el tipo de espaciador de la unidad terminal.

1.3. Ruta 3: Unidad terminal con espaciadores etileno.

Finalmente, nos planteamos la preparación de la nueva unidad terminal **13**, la cual sirve de precursor a los dendrímeros objetivo de esta tesis. Su retrosíntesis implica la reducción de los triples enlaces de **6**, como se muestra en el siguiente esquema (fig. 34).

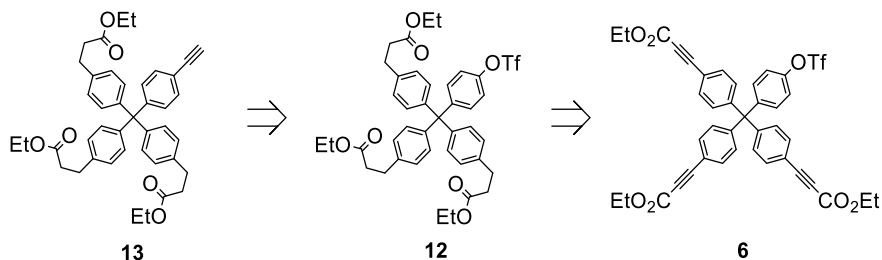


Figura 34. Esquema retrosintético de la unidad terminal **13**.

A partir de **6** se procedió a la síntesis del compuesto **12** mediante hidrogenación catalítica, que se realizó bajo presión de globo de H₂, utilizando Pd/C como catalizador (fig. 35).

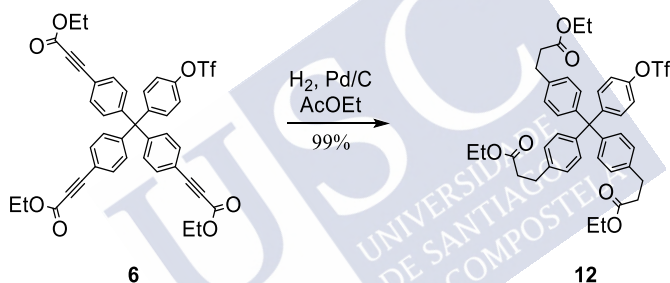


Figura 35. Síntesis del compuesto 12.

Quando se llevó a cabo esta reacción se observó que había que repetirla varias veces sobre la misma muestra para que se completara, lo que atribuimos al envenenamiento del catalizador por una impureza presente en el compuesto de partida, por lo que se tomó la decisión de lavar el compuesto con carbón activo durante 24 horas antes de realizar la hidrogenación. Después de hacer esto, la velocidad de la reacción se incrementó mucho, de tal forma que se producía parcialmente una sobrehidrogenación del compuesto, teniendo lugar la reducción del triflato. El subproducto resultado de la hidrogenólisis del triflato resultó indistinguible por cromatografía en capa fina del producto deseado **12** y además era muy difícil separarlos, pero sí pudieron diferenciarse por RMN-¹H. En la figura 36 se aprecia el espectro del compuesto puro (arriba) y el espectro del compuesto sin el triflato

(abajo). Con fin de evitar la sobrehidrogenación, es decir que se produzca la pérdida del grupo triflato, la reacción se siguió por RMN (ya que se produce un cambio en la zona aromática) cada diez minutos hasta obtener el compuesto deseado. Finalmente, el compuesto **12** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo y en sólo 30 minutos.

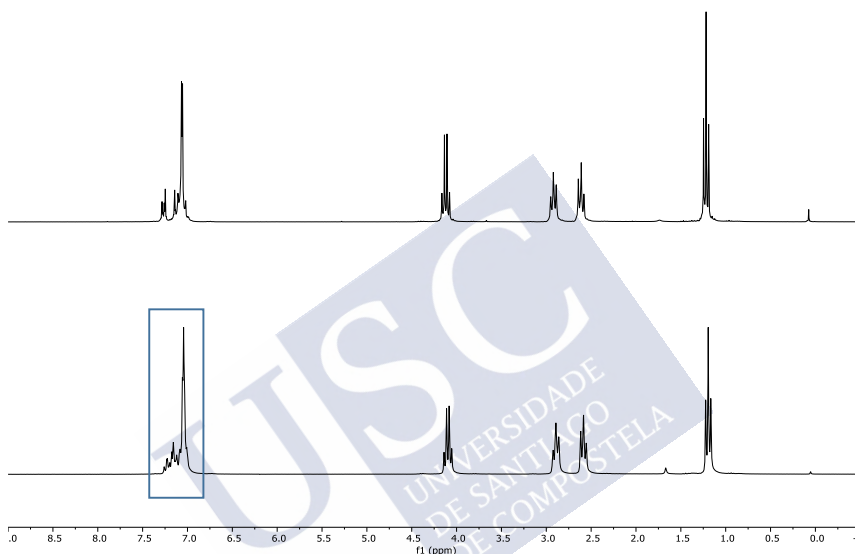


Figura 36. Comparación de espectros de RMN- ^1H del compuesto **12** y el producto secundario sobrehidrogenado.

El siguiente paso para obtener el dendrón de primera generación fue llevar a cabo un nuevo acoplamiento de Sonogashira entre el compuesto **12** y trimetilsililacetileno para obtener la unidad terminal protegida **14** (fig. 37). Para ello, se ensayaron dos condiciones de reacción distintas. En primer lugar, se realizó el acoplamiento en las condiciones habituales, utilizando trietilamina como base y THF como disolvente, pero el rendimiento en este caso solo fue del 39%, debido a que el triflato presenta una reactividad inferior a un yoduro de arilo. En la segunda opción, se utilizó piperidina

como base y disolvente al mismo tiempo¹²⁴ y en este caso el rendimiento fue el doble, mejorando hasta el 80%.

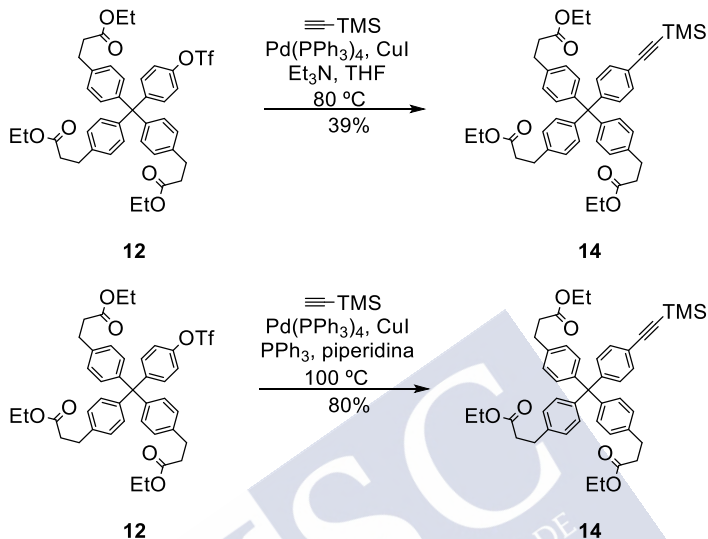


Figura 37. Síntesis de **14**.

Finalmente, la unidad terminal o dendrón de primera generación **13** se obtuvo con un rendimiento moderado a través de la desprotección en medio básico del compuesto **14** (fig.38), para ello se utilizó hidróxido potásico y como disolventes una mezcla de etanol y cloruro de metileno.

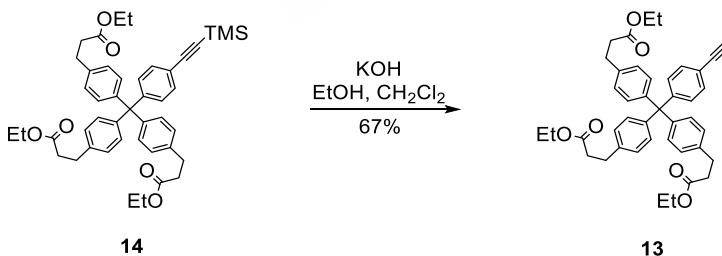


Figura 38. Síntesis del compuesto **13**.

¹²⁴ C. M. Lombardo, S. J. Welsh, S. J. Strauss, A. G. Dale, A. K. Todd, R. Nanjunda, W. D. Wilson, S. Neidle, *Bioinorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5984-5988.

2. Síntesis del dendrímero G1

Para sintetizar el dendrímero de primera generación acoplamos la unidad terminal **13** y el núcleo **15**¹²⁵ mediante una reacción de Sonogashira. En un primer momento, se decidió realizar la síntesis bajo las condiciones utilizadas en la obtención de la unidad terminal protegida **14**, es decir, empleando piperidina como base y disolvente (fig. 39).

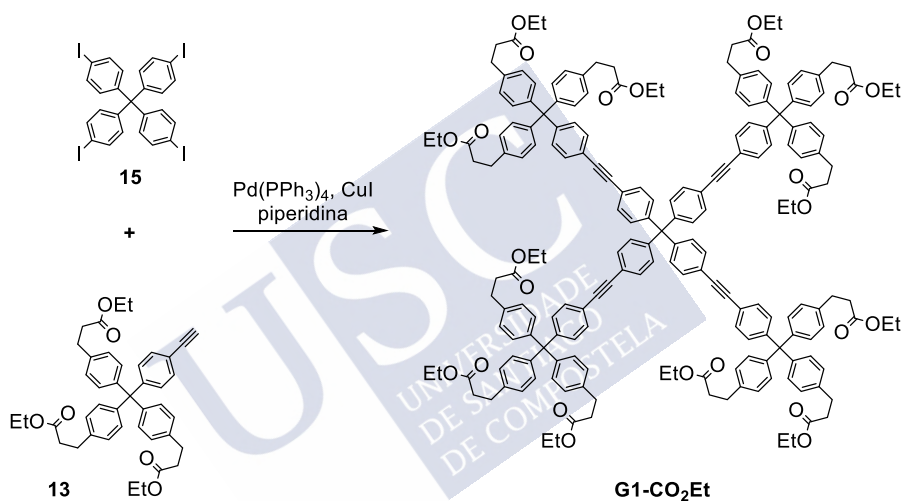


Figura 39. Síntesis de **G1-CO₂Et** utilizando piperidina como disolvente.

Sin embargo, en esta ocasión no se obtuvieron tan buenos resultados, ya que no solo se obtuvo el compuesto deseado, sino que también apareció otro compuesto, **16**, con un R_f ligeramente menor y un espectro de RMN-¹H muy similar, como se puede comprobar en la siguiente figura (fig. 40), donde comparamos los espectros de ambos productos.

¹²⁵ (a) M. Simard, D. Su, J. D. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696-4698. (b) D. Su, F. M. Menger, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1485-1488.

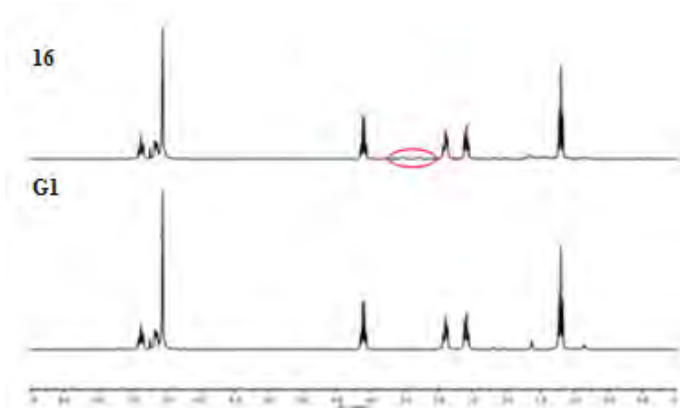


Figura 40. Comparación de los espectros de RMN- ^1H de los productos del acoplamiento de **15** y **13** en piperidina.

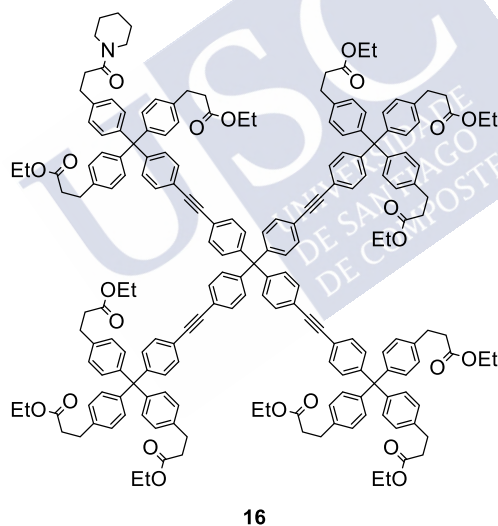


Figura 41. Producto secundario **16**.

Al realizar una comparación más detallada de los espectros de RMN- ^1H , en el compuesto de mayor polaridad se aprecian señales de poca intensidad en torno a 3.5 y a 1,5 ppm, similares a las del anillo de piperidina. Estas señales se deben, por lo tanto, a la incorporación de la piperidina en el dendrímtero, es decir, el exceso de piperidina reaccionó con **G1-CO₂Et**,

produciéndose la aminólisis de uno de los ésteres terminales del compuesto, obteniéndose así la amida **15** como producto secundario de la reacción (fig. 41).

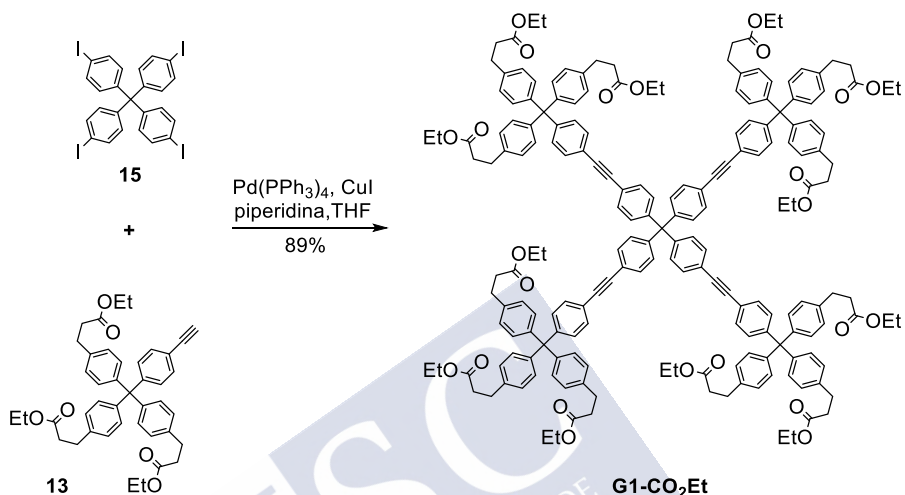


Figura 42. Síntesis de **G1-CO₂Et** en THF.

Por todo esto, la síntesis del dendrímero de primera generación se llevó a cabo finalmente utilizando una cantidad menor de piperidina como base y en THF como disolvente, lo que condujo a la obtención del compuesto deseado **G1-CO₂Et** con un rendimiento del 89% (fig. 42), sin que se observara la presencia de productos de aminólisis por piperidina.

El dendrímero **G1-CO₂Et** se caracterizó por RMN de protón y de carbono, cuyos datos y espectros se muestran a continuación (fig. 43, 44):

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.37 (16H, t, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.11 (16H, m, Ar), 7.03 (48H, s, Ar), 4.10 (24H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.89 (24H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 2.59 (24H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 1.20 (36H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.95, 147.37, 145.70, 144.27, 138.03, 130.72, 127.29, 120.81, 89.16, 63.90, 60.27, 35.57, 30.25, 14.09.

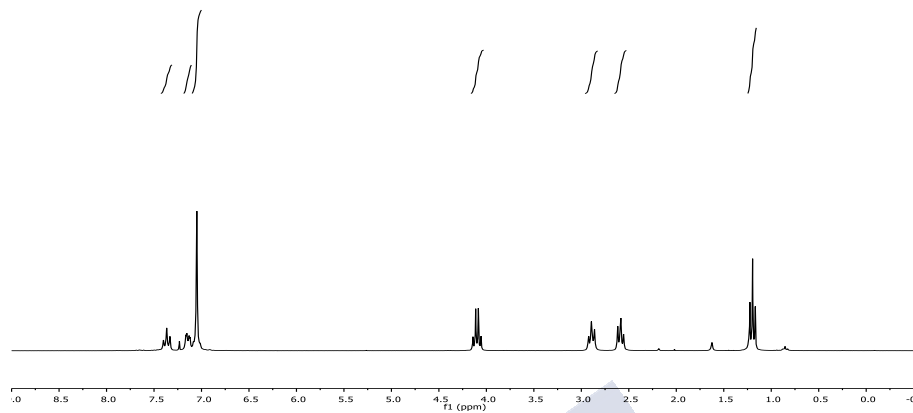


Figura 43. Espectro de RMN- ^1H del dendrímico **G1-CO₂Et**.

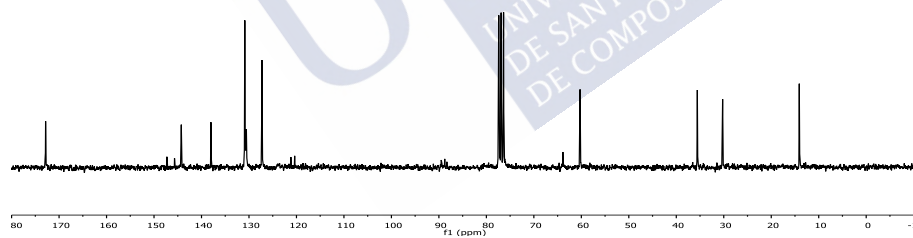


Figura 44. Espectro de RMN- ^{13}C del dendrímico **G1-CO₂Et**.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Para continuar con el trabajo anterior, nos planteamos la preparación de los dendrímeros de segunda y tercera generación con núcleo de tetrafenilmetano a partir de la unidad terminal **13** y utilizando como unidad de ramificación el compuesto **10**, ambos obtenidos en dicho trabajo previo (fig. 45).

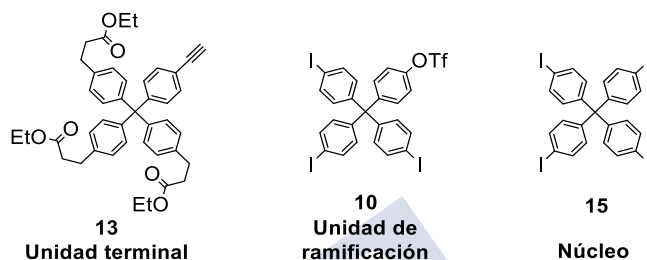


Figura 45. Unidades básicas para la obtención de los dendrímeros.

1. Intento de síntesis del dendrímero de segunda generación.

Para la preparación del dendrímero **G2-CO₂Et** decidimos seguir la estrategia convergente previamente planteada (ver apartado “diseño de los dendrímeros y estrategia de síntesis”), que consiste en crecer el dendrón **13** para obtener el dendrón de segunda generación y a continuación acoplarlo al núcleo tetrayodado, mediante una serie de reacciones catalizadas por Pd. Por lo tanto, nuestro primer objetivo fue la síntesis del dendrón de segunda generación.

1.1. Síntesis del dendrón DG2-CO₂Et.

El crecimiento del dendrón de primera generación se realizó en tres etapas, empezando por el acoplamiento de **13** con la unidad de ramificación **10**. Esta unidad carece del alquino del punto focal, pero este se puede introducir a posteriori, y su síntesis es más sencilla que la de la unidad de

ramificación previamente utilizada en el grupo de investigación,¹⁹ con un alquino protegido (TMS) en vez del grupo triflato. La reacción de Sonogashira tuvo lugar de forma quimioselectiva sobre los anillos yodados de **10** frente al triflato utilizando $\text{Pd(PPh}_3)_4$, CuI y Et_3N en THF, para dar el compuesto deseado **17** con un rendimiento del 89%, después de 12 horas a 80 °C (fig. 46).

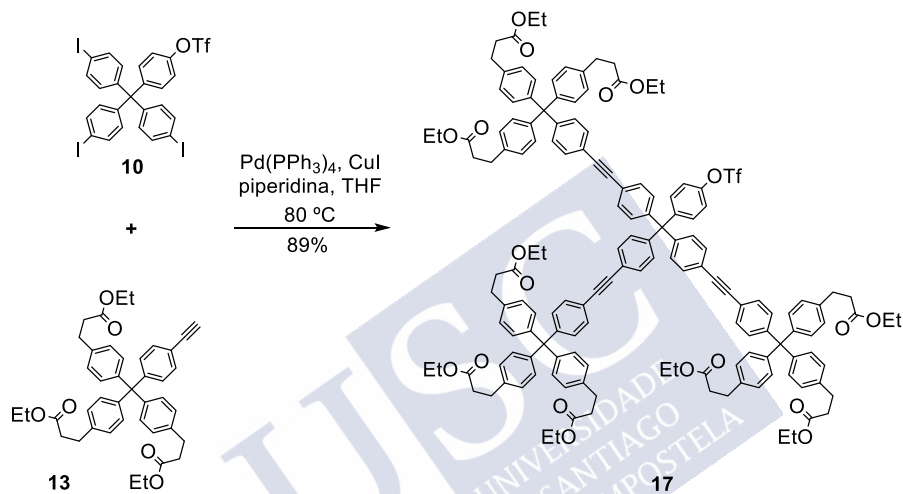


Figura 46. Síntesis del **17**.

Posteriormente, se llevó a cabo la introducción del alquino en el punto focal del dendrón. Para ello, el compuesto **17** se hizo reaccionar con trimetilsililacetileno bajo catálisis de Pd (fig. 47). Debido a la baja reactividad del triflato, se utilizaron $\text{Pd(PPh}_3)_4$, CuI y PPh_3 en piperidina como disolvente, pero para evitar el ataque de la piperidina a los ésteres de las especies implicadas en la reacción, la temperatura se mantuvo a 80 °C en lugar de a 100 °C. De esta forma, se obtuvo el dendrón de segunda generación protegido con trimetilsililo, **18**, con un rendimiento del 80%. En sus espectros de RMN se apreciaba la desaparición de las señales del triflato y la aparición de las señales correspondientes al TMS, sin que se detecten señales de amidas de la piperidina.

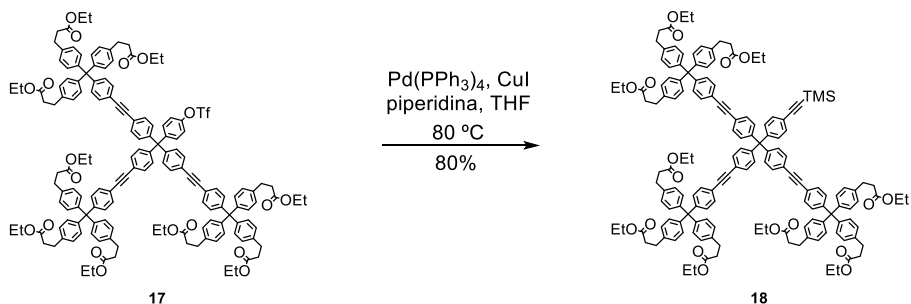


Figura 47. Síntesis de **18**.

El último paso para obtener el **DG2-CO₂Et** o dendrón de segunda generación, consistió en la desprotección del alquino. Se probaron condiciones similares a las utilizadas en la desprotección del dendrón de primera generación (fig. 48), es decir, se disolvió **18** en una mezcla de diclorometano y etanol y se hizo reaccionar con hidróxido potásico bajo atmósfera inerte.

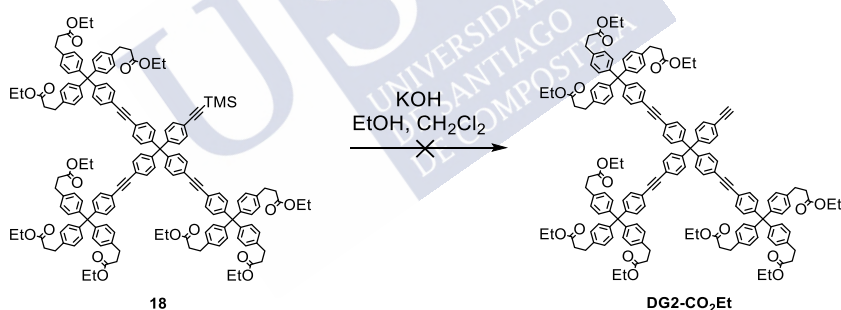


Figura 48. Reacción del dendrón de segunda generación protegido con hidróxido potásico.

Sin embargo, en esta ocasión no se obtuvo el compuesto deseado, el producto de partida se transformó en algo más polar que se quedaba retenido en la gel de sílice, porque probablemente se produjo la hidrólisis de los ésteres. Por lo tanto, la desprotección del alquino se llevó a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio en THF. De esta forma se obtuvo finalmente el compuesto deseado con un rendimiento del 91% (fig. 49).

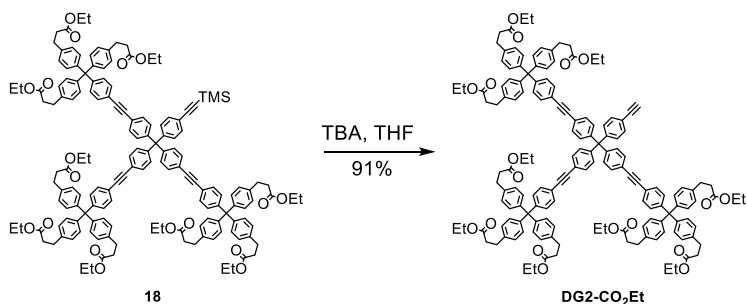


Figura 49. Síntesis de DG2-CO₂Et.

1.2. Síntesis del núcleo.

La primera tarea a realizar para sintetizar el dendrímero de segunda generación **G2-CO₂Et**, una vez obtenido el dendrón precursor, fue la preparación del núcleo de tetrafenilmetano tetrayodado.

La unidad central o núcleo ya había sido empleada anteriormente en el grupo, para la obtención de dendrímeros rígidos funcionalizados con grupos metoxilo¹⁹ y su síntesis está descrita en la bibliografía.¹²⁶ Esa misma unidad central es la que se va a utilizar para la síntesis de estos nuevos dendrímeros.

El primer paso de la síntesis (fig. 50) consistió en hacer reaccionar el cloruro de tritilo **19** y anilina mediante una alquilación de Friedel-Crafts y así obtener, con un rendimiento del 99%, el compuesto **20**, que posteriormente se utilizó para la preparación del tetrafenilmetano, **21**. Para ello, se transformó la amina **20** en la correspondiente sal de diazonio que posteriormente se redujo con ácido hipofosforoso para dar **21** con un rendimiento del 66%. El tetrafenilmetano es un compuesto comercial, pero su coste es elevado y este método permitió obtener de forma sencilla cantidades elevadas del mismo.

¹²⁶ D. Su, F. M. Menger, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1485-1488.

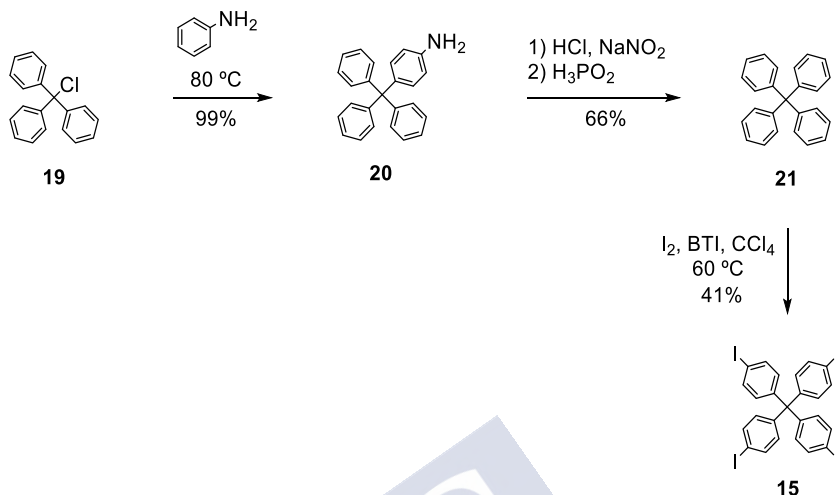


Figura 50. Síntesis del núcleo **15**.

Para finalizar, se llevó a cabo la yodación del tetrafenilmetano con I_2 y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (BTI), calentando a reflujo en tetracloruro de carbono, para obtener el tetrayoduro **15** o unidad central con un rendimiento del 41%.

1.3. Primera síntesis de G2.

Una vez que disponíamos de todos los sintones necesarios, llevamos a cabo la reacción de Sonogashira en piperidina del núcleo **15** con un ligero exceso de los 4 equivalentes necesarios del dendrón **DG2-CO₂Et**, para obtener el dendrímero **G2-CO₂Et** (fig. 51). El crudo de la reacción se purificó fácilmente por cromatografía en columna de sílica gel, y se aisló un compuesto bastante más polar, que presentaba la fluorescencia típica de este tipo de dendrímeros.¹⁹ Se realizaron los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto, en los cuales todas las señales parecían acordes con la estructura del **G2-CO₂Et**, observándose una pequeña señal adicional a 2.2 ppm que se atribuyó a una impureza proveniente de los disolventes. Sin embargo, cuando se realizó un estudio del compuesto por espectrometría de masas (fig. 52), no se encontró ninguna señal con la masa esperada 9403.9

(M^+), si no que aparecían dos señales, una con una relación masa/carga de 9525.6, correspondiente al valor del peso molecular del dendrímero con Ag^+ más 14 unidades, y otra a 9539.2, un valor 28 unidades mayor al esperado para el ion molecular con plata (MAg^+).

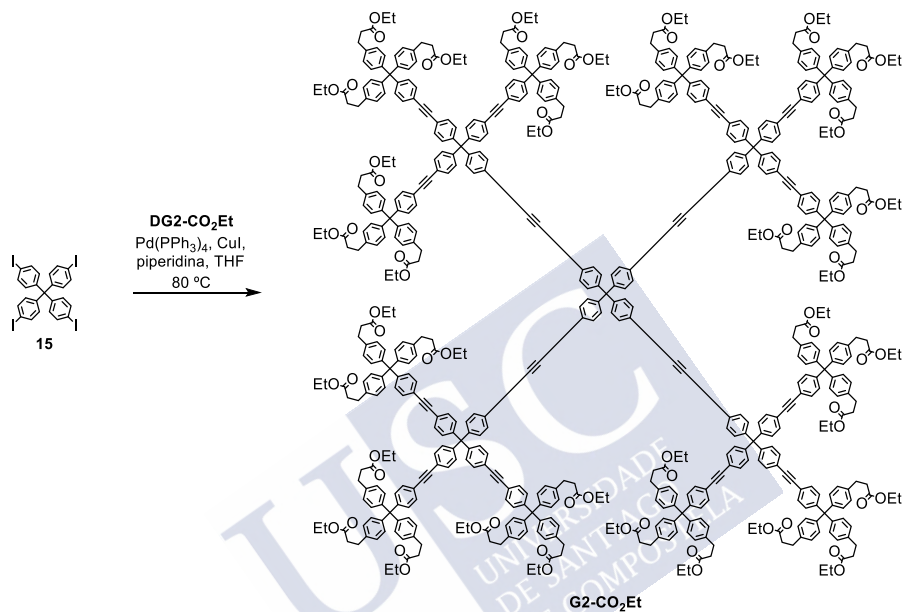


Figura 51. Primera síntesis del dendrímero de segunda generación.

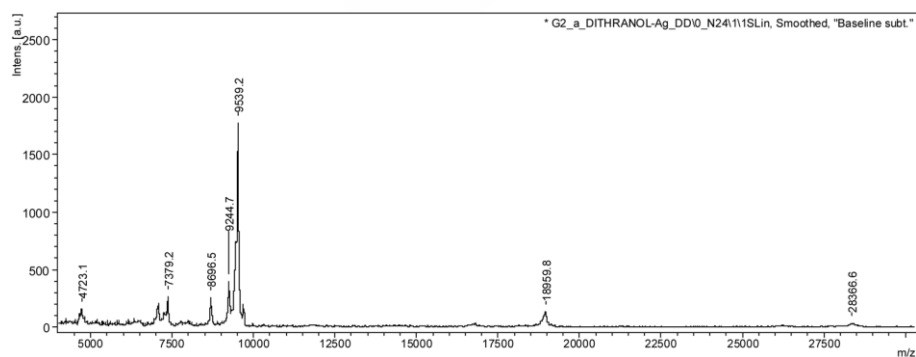


Figura 52. Espectro de masas del dendrímero de segunda generación obtenido.

Haciendo un análisis más detallado de los espectros de RMN- ^1H de los compuestos obtenidos hasta el momento (**DG2-CO₂Et** y sus precursores) nos dimos cuenta de que muchos de ellos también tenían una señal de poca intensidad en torno a 2.2-2.4 ppm y analizando sus espectros de masas comprobamos que también aparecía un pico con una masa superior en catorce unidades al ion molecular, aunque de menor intensidad. Este análisis nos llevó hasta la pararosanilina de partida, donde se apreció el mismo fenómeno y atribuimos este hecho a la presencia de una pequeña proporción de una impureza correspondiente al compuesto con un grupo metilo adicional en un anillo aromático (fig. 53). Este metilo adicional también estaría presente en pequeña proporción en todos los compuestos sintetizados a partir de la pararosanilina base comercial y sería el responsable de la señal de poca intensidad en los espectros de RMN de protón en torno a 2.2-2.4 ppm, así como de las 14 unidades de masa adicionales en los espectros de masas.

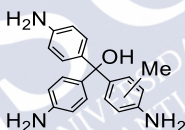


Figura 53. Estructura de la impureza de la pararosanilina base.

El hecho de que al aumentar el tamaño del dendrímero (o dendrón) aparezcan señales cada vez más intensas en el espectro de masas a 14, o incluso 28, unidades superiores al valor esperado se debe a que al reunir en una misma molécula varios fragmentos de tetraetilmetano procedentes de varias unidades de pararosanilina, la probabilidad de que haya un grupo metilo, o incluso dos, en dicha molécula aumenta, si bien la proporción de anillos aromáticos metilados sigue siendo la misma, suponiendo la misma reactividad para el sistema sin metilar y el metilado a lo largo de toda la secuencia sintética. Así, por ejemplo, en el dendrímero **G2-CO₂Et** todos sus fragmentos de tetrafenilmetano, excepto el núcleo, provienen de la pararosanilina base, con lo cual la probabilidad de que se incorpore en su esqueleto (en la periferia o en las ramas) una unidad con el metido adicional es 16 veces superior a la probabilidad de encontrarlo en la sustancia de

partida. Es decir, al constar de muchas unidades, la probabilidad de que aparezca una defectuosa (metilada en este caso) es mayor cuanto mayor es el dendrímero o dendrón.

Una vez identificado el problema nos fijamos en los espectros de RMN- ^1H , para detectar la impureza. En el espectro del dendrímero de primera generación **G1-CO₂Et** que se había obtenido anteriormente también se puede observar una pequeña señal a 2.2 ppm (fig. 54), por lo que cabe deducir que una fracción de moléculas del dendrímero tiene un metilo adicional en uno de sus anillos aromáticos, de la periferia.

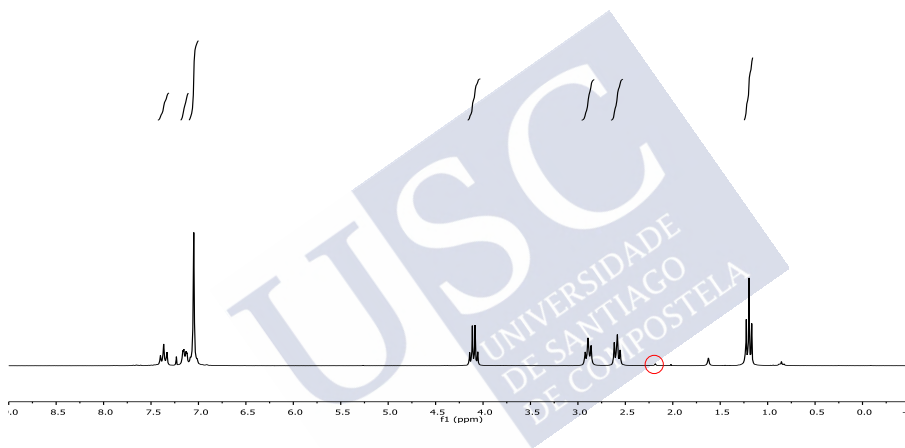


Figura 54. Espectro de RMN- ^1H de **G1-CO₂Et** donde se remarca la señal del grupo metilo adicional presente en una pequeña proporción de los anillos.

Si bien la presencia de algún anillo metilado en los dendrímeros no debería influir demasiado en sus propiedades, creemos que va en detrimento de la perfección estructural que se espera generalmente de un dendrímero y por ello se decidió empezar la síntesis de todos los compuestos desde el principio, para poder eliminar la impureza causante de esta imperfección.

2. Síntesis mejorada de los dendrímeros G1 y G2.

Para resolver el problema anterior de presencia de una fracción de anillos aromáticos sustituidos con un grupo metilo adicional, la primera opción fue purificar la sustancia de partida o buscar una sustancia de partida distinta. Como la pararosanimilina base comercial utilizada anteriormente es muy polar y contiene una cantidad de compuesto metilado considerable se decidió utilizar como sustancia de partida hidrocloreto de pararosanimilina. El análisis de RMN indicó que este contenía una fracción menor de compuesto metilado, además de ser más soluble en cloruro de metileno. Sin embargo, su purificación resultó difícil, por lo que optamos por purificar los compuestos posteriores.

Por otra parte, además de los dendrímeros funcionalizados con carboxilatos de etilo, se decidió preparar paralelamente dendrímeros con cadenas terminales más largas con el fin de aumentar la solubilidad y facilitar su purificación y la de los intermedios.

2.1. Síntesis del triflato 10.

Como ya se ha comentado antes en la primera reacción de la secuencia sintética se sustituyó la pararosanimilina base por hidrocloreto de pararosanimilina **1b** y, además, se utilizaron las mismas condiciones de reacción anteriores para la obtención del fenol **5**.

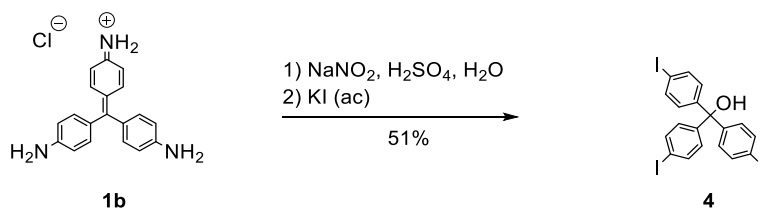


Figura 55. Preparación del alcohol terciario **4**.

El reactivo de partida **1b** se transformó en la sal de diazonio que se trató con yoduro potásico para obtener el compuesto **4** (fig. 55). Esta reacción

tuvo un rendimiento del 75% después de la primera purificación por cromatografía en columna de silicagel, lo que supuso una mejora frente al 48% obtenido con la pararosanilina base.

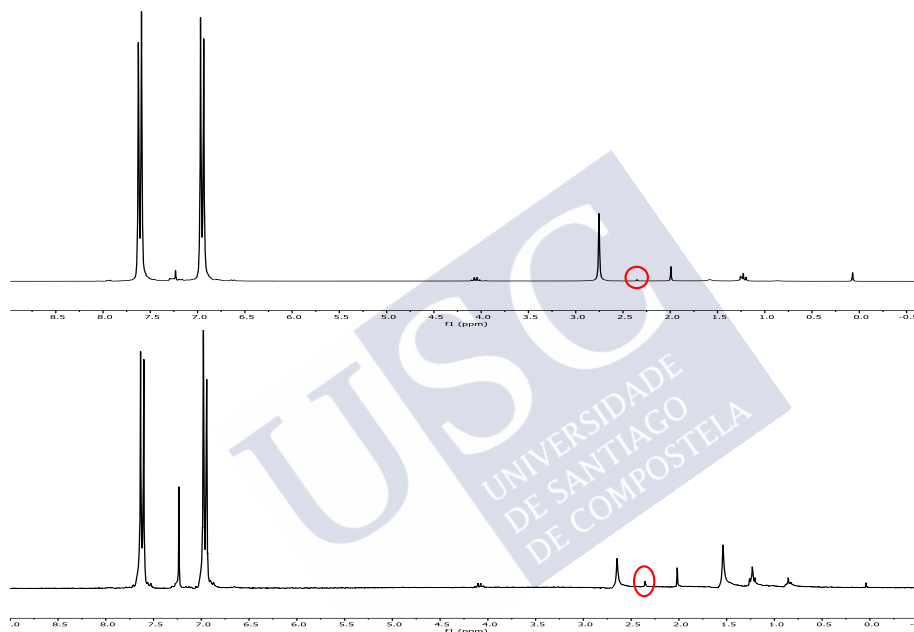


Figura 56. Comparación de los espectros de RMN- ^1H de las fracciones con distinta pureza del compuesto **4**.

Después de esta primera purificación se realizaron otras dos purificaciones más. Aunque apenas distinguibles por cromatografía en capa fina, el compuesto metilado es ligeramente menos polar y eluye antes de la columna cromatográfica, por lo que al eluir la muestra de la columna con una mezcla eluyente muy poco polar (con gradiente de polaridad) se recogió una primera fracción donde eluye una mezcla de **4** con la impureza metilada y una segunda fracción con el compuesto **4** prácticamente puro según el análisis mediante RMN- ^1H . La primera fracción se volvió a someter a una

tercera cromatografía para recuperar la mayor cantidad posible de **4**. Según se muestra en la figura 56, la impureza metilada se pudo identificar por la señal que aparece a 2.35 ppm, mientras que a 2.75 ppm se observa la señal del hidroxilo de **4** y en torno a 2 ppm aparece la señal de la acetona residual en el tubo de RMN. Finalmente, se aisló el producto de la reacción que contenía solo trazas de compuesto metilado con un rendimiento del 51%

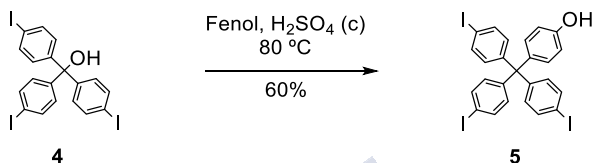


Figura 57. Síntesis del fenol **5**.

Igual que anteriormente, la síntesis del fenol **5** se llevó a cabo mediante una reacción de alquilación de Friedel-Crafts del compuesto **4** y fenol, que se utilizó como disolvente, con unas gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, para obtener el compuesto **5** (fig. 57) con un rendimiento inicial del 86% después de la primera purificación, el cual bajó al 60% después de una segunda purificación por columna cromatográfica de sílica gel, que se realizó para eliminar las trazas de compuesto metilado residual en la muestra. Al igual que sucedió en la etapa anterior, el producto metilado es ligeramente menos polar y su presencia en las distintas fracciones se determinó mediante análisis por RMN.

Finalmente se obtuvo el triflato **10** con un rendimiento del 93% tratando el fenol anterior con anhídrido triflico (fig. 58). El rendimiento global para las tres etapas fue del 28%.

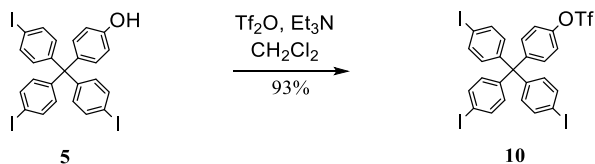


Figura 58. Síntesis del triflato **10**.

2.2. Síntesis de los dendrones de primera generación **13** y **26**.

Para sintetizar los dendrones de primera generación **13** y **26** partimos del triflato **10** sintetizado anteriormente, el cual no contiene la impureza metilada, como nos pasó en la primera síntesis del compuesto **10**.

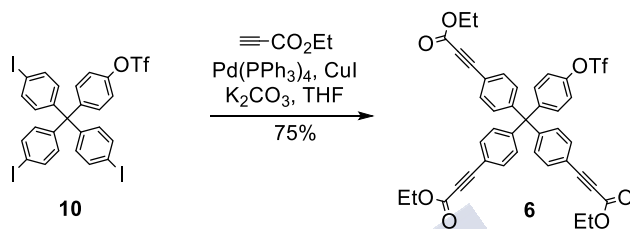


Figura 59. Síntesis del compuesto **6**.

El primer paso para obtener **13** (fig. 59) fue llevar a cabo la reacción de Sonogashira entre el triflato **10** y propiolato de etilo siguiendo las condiciones de reacción desarrolladas con anterioridad, es decir, empleando una base no nucleófila, carbonato potásico, para evitar la adición conjugada al sistema α,β -insaturado del propiolato de etilo. Finalmente, el compuesto deseado **6** puro se obtuvo con un rendimiento del 75%.

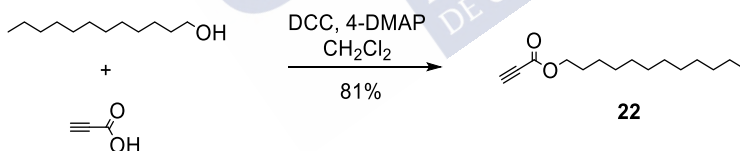


Figura 60. Preparación del propiolato de dodecilo **22**.

Por otra parte, se procedió a la preparación de un compuesto similar a **6** con ésteres de dodecilo terminales. Para ello, primero necesitamos preparar el propiolato de dodecilo **22**¹²⁷ (fig. 60), que se obtuvo por condensación de ácido propiónico con dodecanol utilizando DCC y 4-DMAP para la activación del carboxilo. El alquino **22** se obtuvo con un rendimiento del 81%.

¹²⁷ J. E. Baldwin, R. E. Adlington, S. H. Ramchandar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3413-3428.

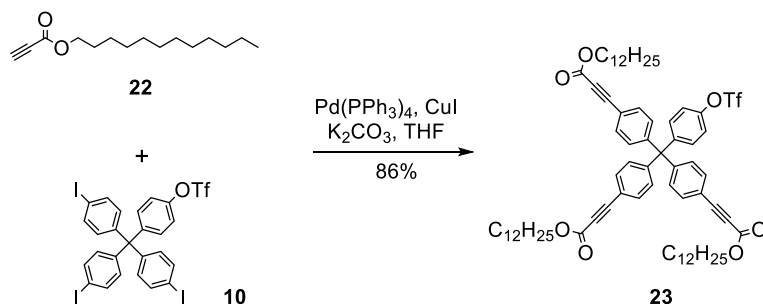


Figura 61. Síntesis del compuesto **23**.

Posteriormente, se realizó el acoplamiento de Sonogashira entre el propiolato de dodecilo y el triflato **10** utilizando carbonato potásico como base, al igual que en la reacción con el propiolato de etilo evitando usar una base nucleófila que pudiera atacar al sistema insaturado del alquino **22**, y THF como disolvente (fig. 61) para obtener el compuesto **23** con un rendimiento del 86%.

Una vez obtenidos estos compuestos **6** y **23** se llevó a cabo la hidrogenación catalítica de los triples enlaces para evitar los problemas asociados a la reactividad de los sistemas α,β -insaturados (fig. 62).

Previamente a la reacción, se procedió a tratar los compuestos **6** y **23** con carbón activo, una vez disueltos en CH_2Cl_2 y filtrar con celita para eliminar trazas de impurezas que pudieran envenenar el catalizador, ya que si el compuesto no está bien puro la hidrogenación no se completa, teniendo que repetir la reacción varias veces. El rendimiento de las dos reacciones fue cuantitativo, sin embargo, hay que seguirlas por RMN- ^1H , controlándolas cada diez minutos, para evitar la hidrogenólisis del grupo triflato.

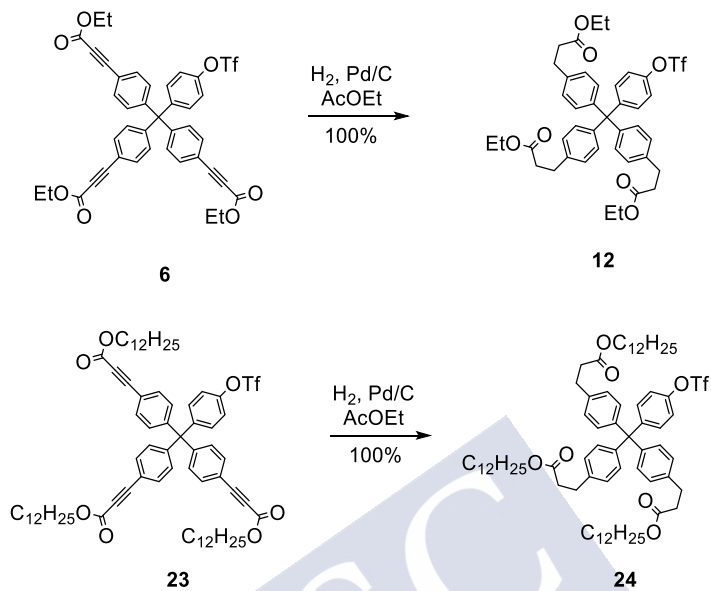


Figura 62. Hidrogenación de los triples enlaces de los compuestos **6** y **23**.

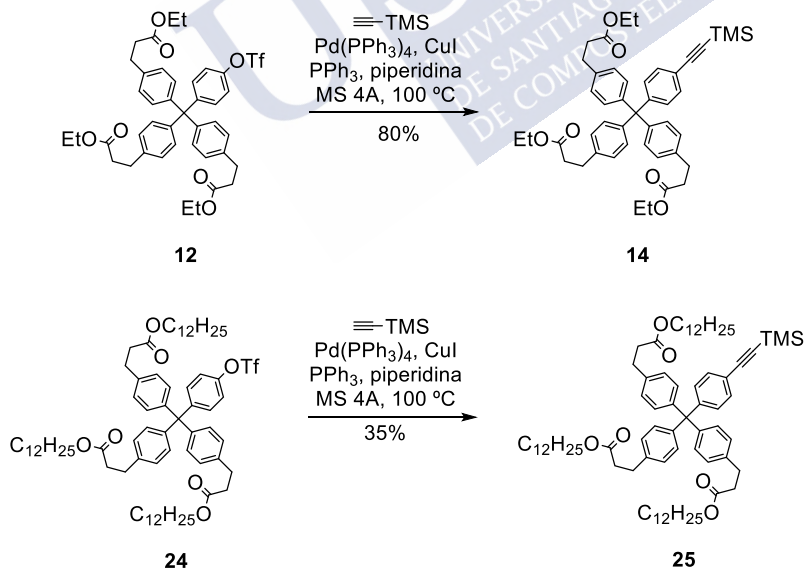


Figura 63. Síntesis de las unidades terminales protegidas.

Una vez se obtuvieron los compuestos hidrogenados **12** y **24**, el siguiente paso fue el acoplamiento con trimetilsililacetileno (fig. 63) a través de una reacción de Sonogashira, donde se utilizó piperidina como disolvente, la cual actuó al mismo tiempo como base. Estas condiciones ya se habían probado anteriormente en la síntesis de la unidad terminal contaminada.

El compuesto con grupos terminales etilo **14** se obtuvo con un rendimiento del 80%. Sin embargo, para el compuesto **25** el rendimiento fue mucho menor (35%), recuperándose una mezcla de sustancia de partida **24** con una pequeña cantidad de producto **25**. Esto se atribuyó al mayor impedimento estérico producido por las cadenas terminales de dodecilo. La sustancia de partida contaminada con **25** que se recuperó de la reacción se sometió de nuevo a las mismas condiciones de reacción para obtener finalmente el compuesto **25** con un rendimiento global del 76% entre las dos reacciones.

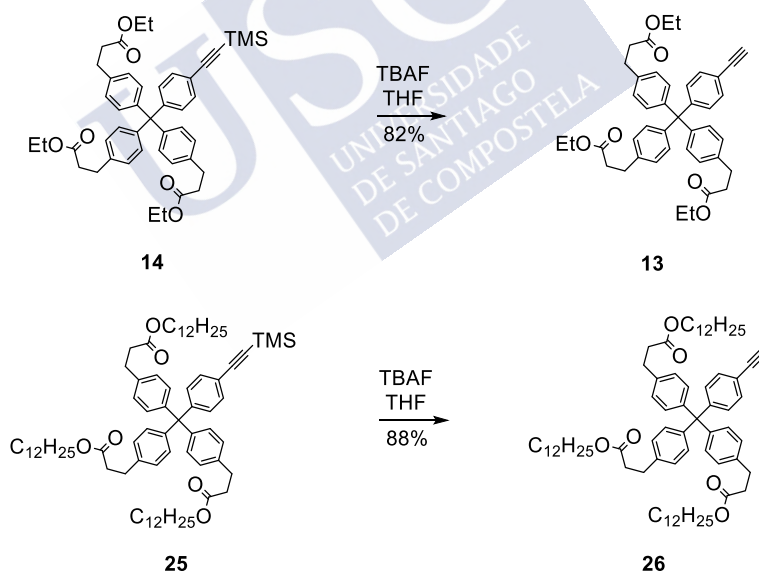


Figura 64. Desprotección de las unidades terminales protegidas para obtener los dendrones de primera generación.

Finalmente, para obtener las dos unidades terminales, se procedió a la desprotección del alquino de los compuestos **14** y **25** (fig. 64) con fluoruro de tetrabutilamonio en THF, bajo atmosfera de argón y a t.a. Se obtuvieron así los compuestos **13** con un rendimiento del 82% y **26** con un rendimiento del 88%.

2.3. Síntesis de la unidad de ramificación 27.

Al detectar la contaminación por compuestos metilados en la ruta descrita anteriormente, para preparar los dendrones de segunda generación decidimos cambiar ligeramente la estrategia sintética y utilizar una unidad de ramificación distinta a la empleada en la síntesis anterior (**10**), para evitar en la medida de lo posible la utilización de sintones que pudieran contener trazas de impurezas metiladas. Además, la purificación del compuesto **10** resulta laboriosa. Por ello, nos planteamos utilizar como unidad de ramificación el compuesto **27**, que incorpora el alquino del punto focal protegido como éter de trimetilsililo.

Esta nueva unidad de ramificación se sintetizó a partir del compuesto **16** o núcleo preparado anteriormente, siguiendo la metodología desarrollada en nuestros laboratorios¹²⁶ (fig. 65). Se realizó el acoplamiento de Sonogashira del tetrayoduro **16** con tetrametilsililacetileno, utilizando sólo 0.65 equivalentes de éste, ante la falta de selectividad en la reacción, para evitar que se obtuvieran cantidades significativas de productos di-, tri- y tetraacoplados. Estos subproductos poseen polaridad creciente en comparación con **27** y se separan por cromatografía en columna, si bien la purificación es tediosa. De esta forma, se obtuvo el compuesto puro **27** con un rendimiento del 33%.

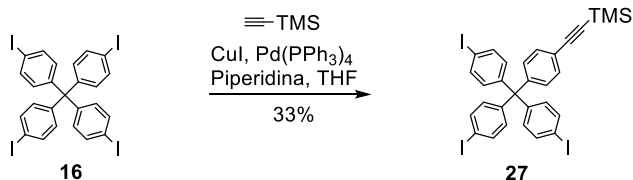


Figura 65. Síntesis de la unidad de ramificación **27**.

2.4. Síntesis de DG2-CO₂Et y DG2-CO₂C₁₂H₂₅

Una vez se obtuvo la nueva unidad de ramificación se procedió al acoplamiento de Sonogashira en las condiciones habituales entre el compuesto obtenido y los dendrones de primera generación **13** y **26**, para obtener los dendrones de segunda generación protegidos **18** (fig. 66) y **28** (fig. 67).

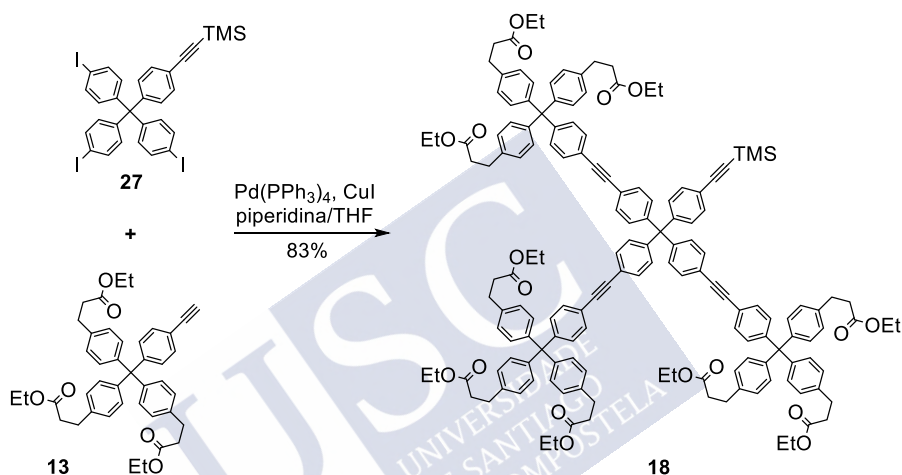


Figura 66. Síntesis del dendrón de segunda generación protegido **18**.

En el caso del compuesto **18**, se obtuvo un buen rendimiento del 83%. Sin embargo, el rendimiento del compuesto **28** fue solo del 27%, obteniéndose como producto mayoritario de la el dendrímero **G1'-CO₂C₁₂H₂₅** con un rendimiento del 70% (fig. 67), que se forma por homoacoplamiento tipo Glaser del dendrón. Este resultado se atribuyó al impedimento estérico en la periferia del dendrón producido por las cadenas de dodecilo, que dificulta el acoplamiento de tres dendrones sobre un núcleo tetraédrico, lo que favorece la reacción de Glaser frente a la Sonogashira. Este resultado, junto con algunos intentos adicionales fallidos, nos llevó a descartar la utilización de los dendrones funcionalizados con éster de dodecilo para la síntesis de los dendrímeros y escoger los ésteres de etilo como funcionalidad terminal.

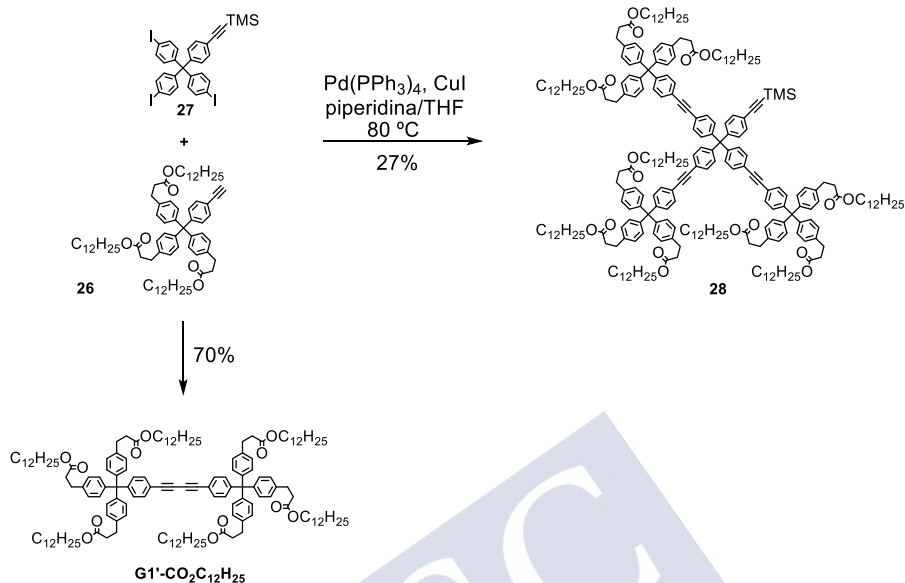


Figura 67. Síntesis del dendrón de segunda generación protegido **28** y del dendrímero de primera generación **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**.

Por lo tanto, a partir de ese momento se continuó el trabajo de síntesis con los compuestos funcionalizados con carboxilatos de etilo como grupos terminales.

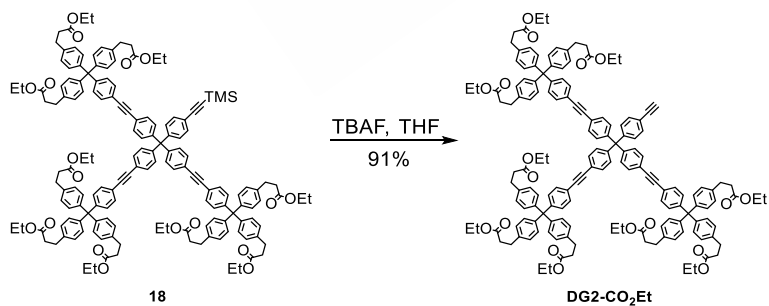


Figura 68. Síntesis del dendrón de segunda generación **DG2-CO₂Et**.

Finalmente, el dendrón de segunda generación se obtuvo mediante la desprotección de **18** con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a t.a. Este

dendrón de segunda generación **DG2-CO₂Et** se sintetizó con un rendimiento del 91% (fig. 68).

2.5. Síntesis de DG3

Para la síntesis del dendrón de tercera generación **DG3** se acopló en primer lugar el dendrón de segunda generación **DG2-CO₂Et**, a la unidad de ramificación **27** para obtener el compuesto protegido **DG3-TMS**, el cual se hizo reaccionar con TBAF para la obtención de **DG3**.

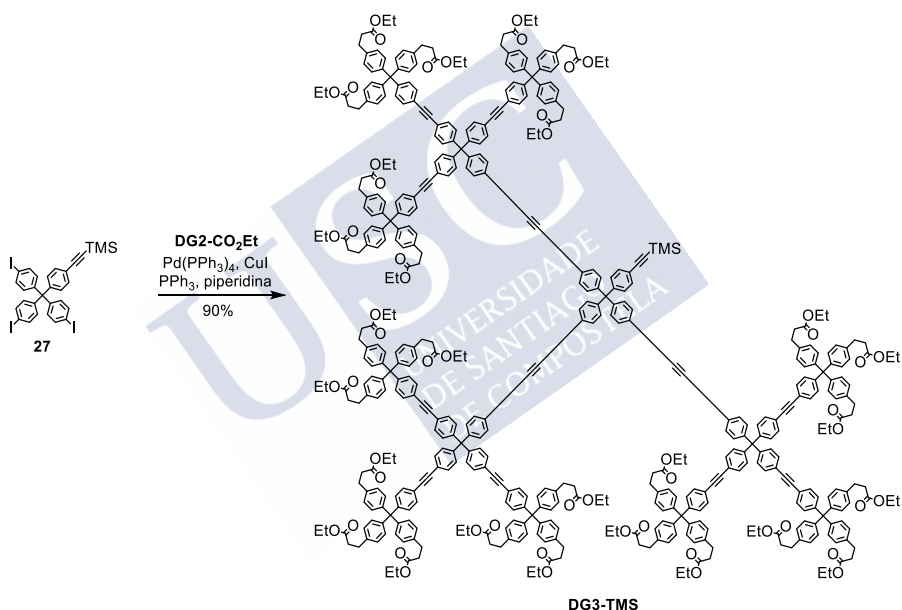


Figura 69. Síntesis del dendrón de tercera generación protegido con trimetilsilano **DG3-TMS**.

El primer paso para obtener el dendrón de tercera generación fue el acoplamiento de Sonogashira entre el compuesto **27** y el dendrón de segunda generación **DG2-CO₂Et** (fig. 69). Se obtuvo el dendrón de tercera generación protegido **DG3-TMS** con un rendimiento del 90%, el cual puede considerarse un rendimiento excelente, ya que hay que tener en cuenta que el

tamaño del **DG2-CO₂Et** es mayor que el tamaño del **13** y, por lo tanto, el impedimento estérico es mayor. En este caso el tiempo de reacción fue de 24 horas y en el caso de **18** fue de 17 horas.

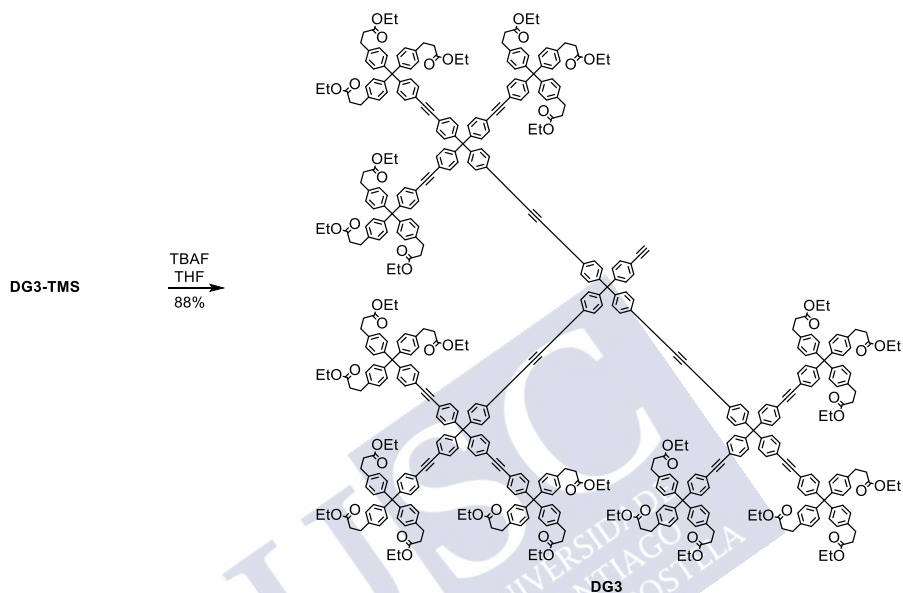


Figura 70. Desprotección del dendrón de tercera generación para obtener el dendrón **DG3**.

Para finalizar la síntesis del dendrón de tercera generación, se llevó a cabo la desprotección de **DG3-TMS** con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a t.a. bajo atmósfera inerte, obteniendo **DG3** con un rendimiento del 88% (fig. 70).

2.6. Síntesis de los dendrímeros.

Una vez preparados todos los dendrones con carboxilatos de etilo terminales, se puso a punto la síntesis de los dendrímeros mediante acoplamientos de Sonogashira entre estos dendrones y el núcleo tetrayodado de tetrafenilmetano, o mediante la homodimerización de los dendrones para los dendrímeros con núcleo diacetileno. En este caso, ya se obtuvo

anteriormente el dendrímero de primera generación **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**, por lo que se abordó solo la síntesis de los de segunda y tercera generación.

2.6.1. Síntesis de **G1-CO₂Et**

Para sintetizar el dendrímero de primera generación (fig. 71) se utilizaron las mismas condiciones empleadas anteriormente para la preparación del compuesto análogo parcialmente metilado, con Pd(PPh₃)₄ como catalizador de paladio, yoduro de cobre como cocatalizador, piperidina como base y THF como disolvente.

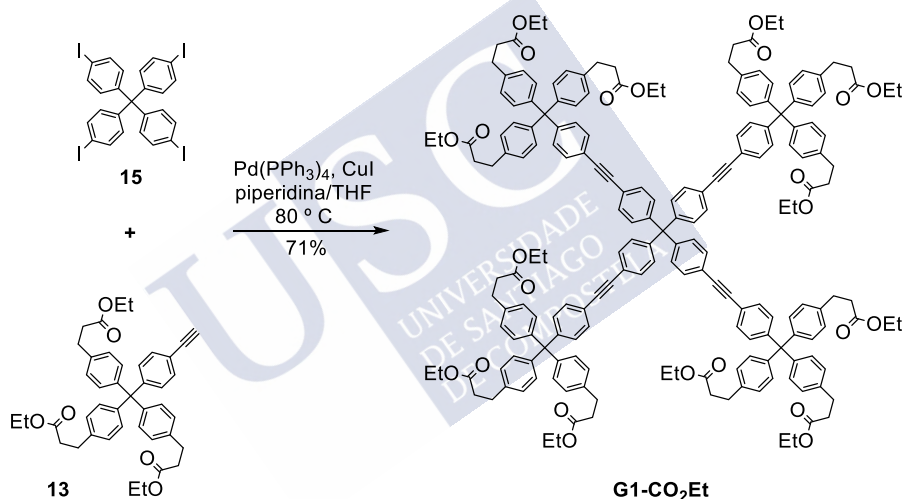


Figura 71. Síntesis de **G1-CO₂Et** mediante reacción de Sonogashira.

En este caso, el tiempo de reacción para el acoplamiento de Sonogashira entre el dendrón de primera generación **13** y el núcleo de tetrafenilmetano **16** fue de 20 horas y la reacción tuvo un rendimiento del 71%. La purificación se llevó a cabo a través de columna cromatográfica de sílica gel y como compuestos secundarios se obtuvieron el dímero del dendrón de primera generación (**G1-CO₂Et**), y el compuesto triacoplado en pequeñas cantidades.

2.6.2 Síntesis de G2-CO₂Et

La síntesis del dendrímero de segunda generación (fig. 72) se llevó a cabo en las condiciones habituales, utilizadas en la obtención del dendrímero de primera generación, pero aumentando el tiempo de reacción a 44 horas, debido a la mayor dificultad del acoplamiento al tratarse de una molécula de mayor tamaño.

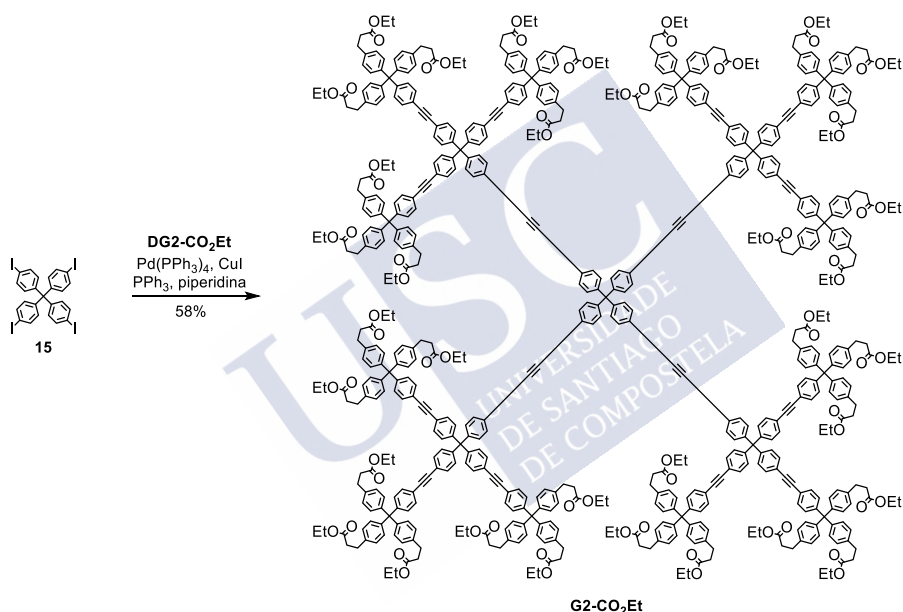


Figura 72. Síntesis del dendrímero de segunda generación **G2-CO₂Et**.

En este caso, el rendimiento después de la columna cromatográfica fue un poco más bajo, del 81%, pero un excelente resultado si tenemos en cuenta que **G2-CO₂Et** presenta un gran impedimento estérico. Además, aunque la polaridad del compuesto aumentó, fue muy sencillo de purificar en columna cromatográfica, y los compuestos secundarios como el dímero o los compuestos parcialmente acoplados fueron fáciles de separar del compuesto deseado. Sin embargo, el compuesto, aunque puro por RMN, presentaba un

color amarillento, por lo que se realizó una segunda purificación por cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) en columna utilizando Bio-Beads de Biorad, seguido de precipitación, lo que proporcionó el dendrímero con un rendimiento del 58% como un sólido blanco. El producto obtenido se caracterizó mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas. A diferencia de la vez anterior, no se observaron señales indicativas de la presencia de compuestos metilados.

2.6.3. Intento de síntesis de G3

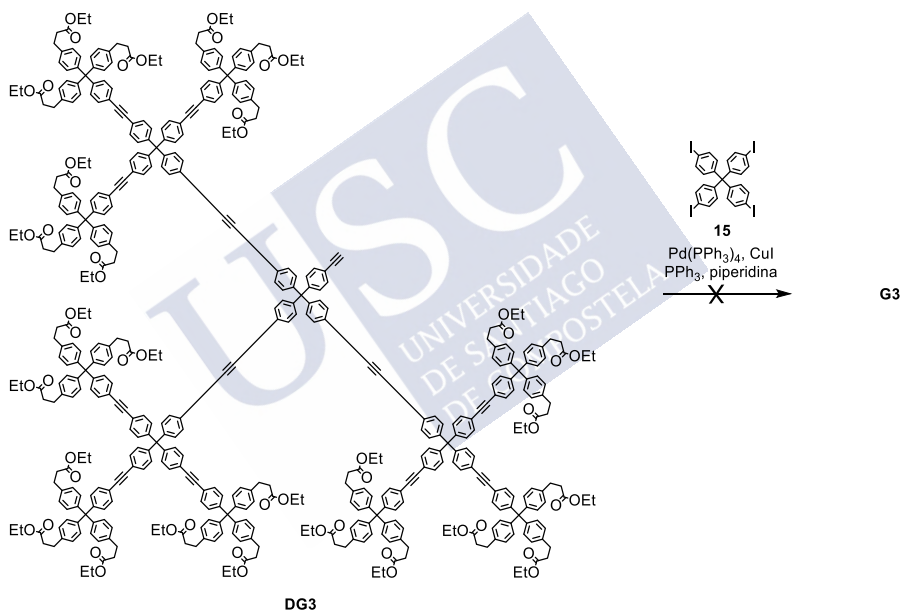


Figura 73. Intento de síntesis del dendrímero de tercera generación mediante acoplamiento de Sonogashira entre **DG3** y **15**.

Para la síntesis del dendrímero de tercera generación se hizo reaccionar el dendrón de tercera generación **DG3** con el núcleo en las condiciones habituales, utilizando piperidina como base, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y CuI como catalizadores y THF como disolvente a 80 °C (fig. 73). Debido a que el tamaño del dendrón de tercera generación es mucho mayor que el de los

dendrones anteriores, se esperaba un gran impedimento estérico, por lo que se aumentó el tiempo de reacción a 8 días.

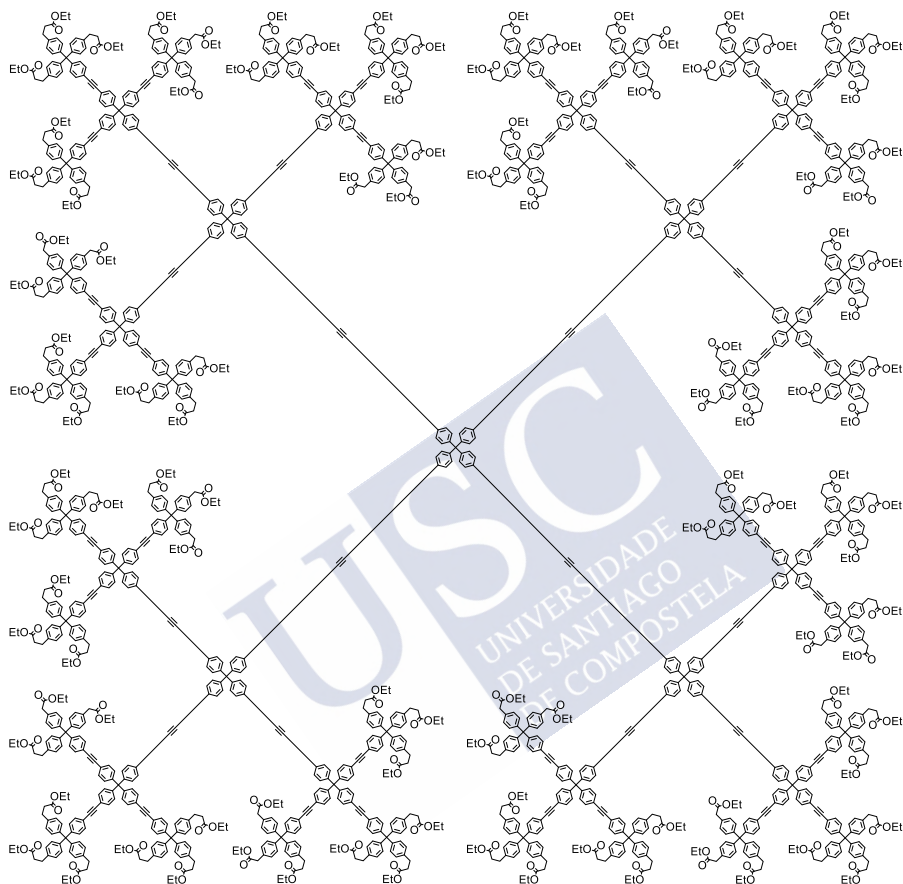


Figura 74. Estructura del dendrímero de tercera generación **G3**.

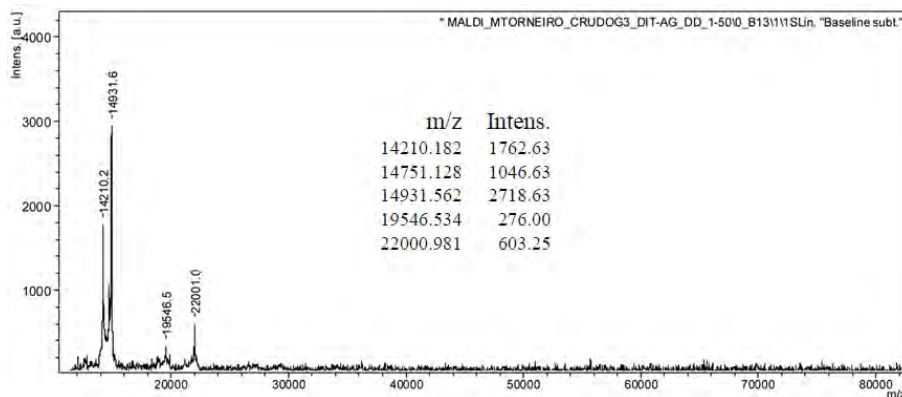


Figura 75. Espectro de masas del crudo de la reacción de síntesis de **G3-CO₂Et**.

En esta ocasión se obtuvo una mezcla de compuestos muy difícil de separar, por lo que se decidió hacer un espectro de masas del crudo de reacción para comprobar si se había obtenido el dendrímero de tercera generación **G3** (fig. 74), con una masa esperada de 28603 para el ion molecular. Sin embargo, en el espectro de masas no se pudo identificar ninguna señal correspondiente a este compuesto y solo se observan señales de compuestos con pesos moleculares inferiores (fig. 75). Así, se observan señales intensas del compuesto diacoplado (fig. 76) a valores m/z de 14751 y 14931, que corresponden al ion molecular más potasio $[MK]^+$ y al ion molecular más plata más potasio y una molécula de THF $[MgK+THF]^+$, respectivamente.

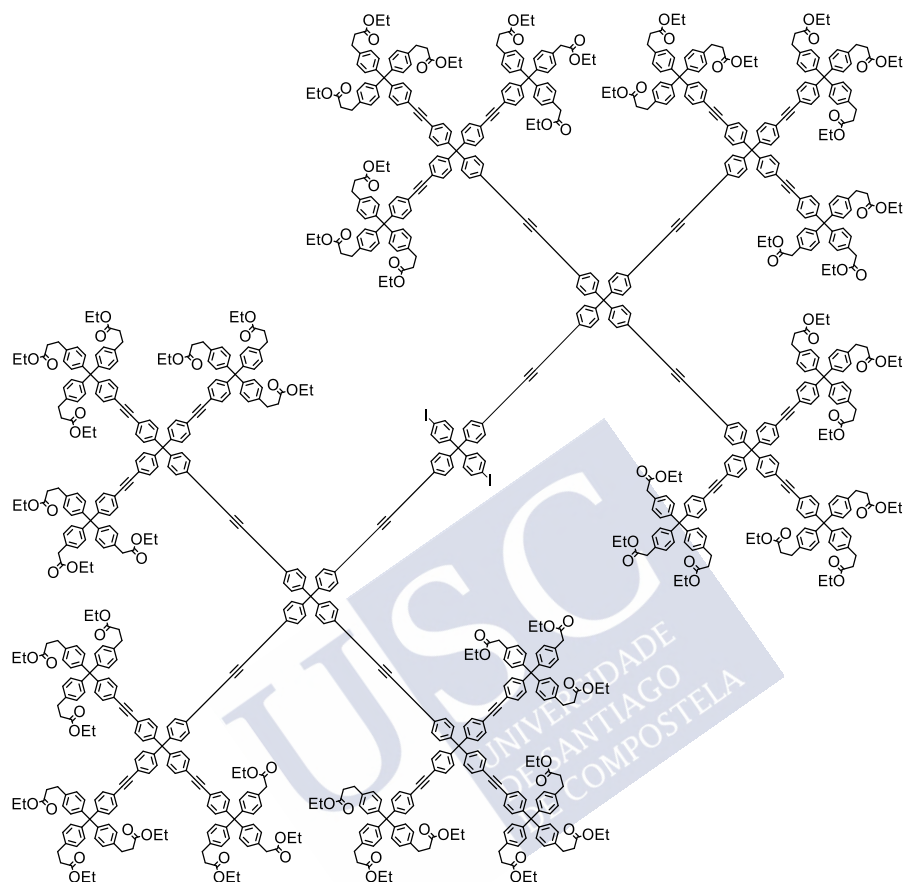


Figura 76. Estructura del compuesto diacoplado.

La señal correspondiente a 14210 corresponde a un fragmento del homodímero resultado de la reacción de Glaser, **G3'** (fig. 77), más cloruro potásico $[(M - Y)^+ + KCl]$ (fig. 90). Sin embargo, no se observó presencia del dendrímero **G3**. Además, otro problema fue que los compuestos obtenidos eran muy polares y por tanto presentaban una gran dificultad a la hora de su purificación, ya que se quedaban retenidos en la sílica gel. Por todo esto se decidió que no se iba a continuar con las síntesis de los dendrímeros de tercera generación con núcleo tetrafenilmetano ni diacetileno, **G3** y **G3'**, respectivamente.

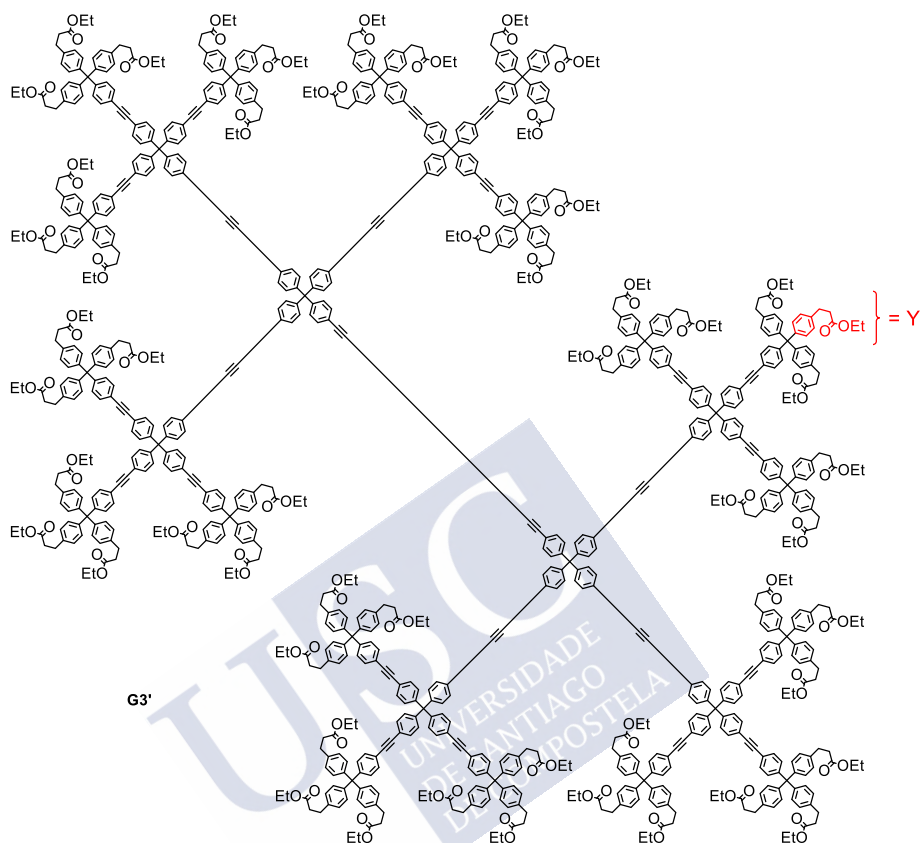


Figura 77. Estructura del dendrímero de tercera generación **G3'**.

2.6.4. Síntesis de **G2'-CO₂Et**

Por último, se preparó el dendrímero de segunda reacción con núcleo diacetileno con buen rendimiento mediante homodimerización de Glaser del dendrón **DG2-CO₂Et**, utilizando $\text{Pd(PPh}_3)_4$ como catalizador, con exceso de yoduro de cobre (2 equivalentes), piperidina y THF como disolvente y manteniendo la mezcla de reacción en agitación al aire durante 3 días (fig. 78).

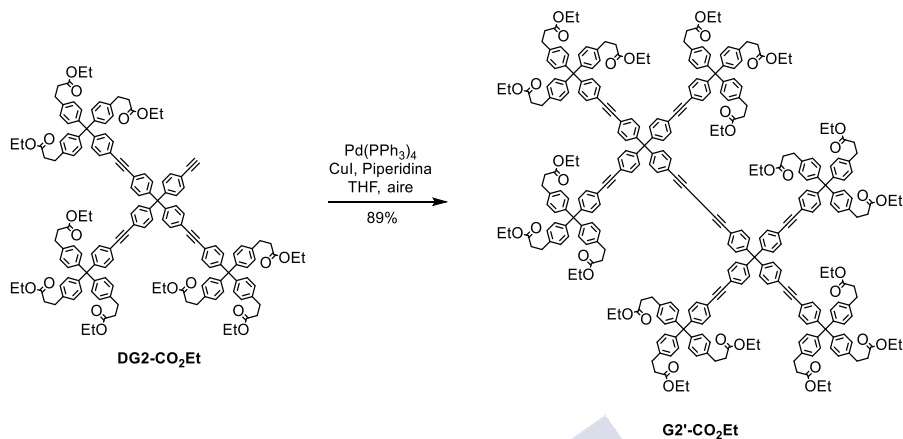


Figura 78. Síntesis del dendrímero **G2'-CO₂Et**.

3. Hidrólisis de los dendrímeros

Una vez obtenidos los compuestos dendríticos se llevó a cabo la hidrólisis de los ésteres para obtener los correspondientes ácidos carboxílicos, con el fin de solubilizar los dendrímeros en agua, en forma de sus sales sódicas, para llevar a cabo estudios de fluorescencia en agua. Los compuestos con grupos ácidos terminales se caracterizaron por espectroscopía RMN-¹H en THF y espectrometría de masas. El rendimiento de estas reacciones es cuantitativo, obteniéndose los ácidos carboxílicos en forma de hidratos.

3.1. G1'-COOH y G1'-COONa

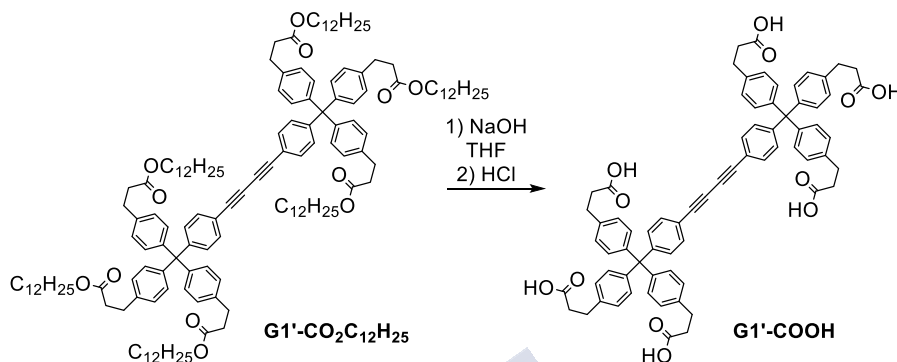


Figura 79. Reacción de hidrólisis del dendrímero de primera generación con núcleo diacetileno.

La hidrólisis del dendrímero de primera generación con núcleo diacetileno **G1'-CO₂C₁₂H₂₅** (fig. 79), se llevó a cabo por tratamiento del compuesto en THF con una disolución acuosa de hidróxido sódico (10%) durante 12 horas a reflujo. El producto de la reacción se purificó mediante SEC preparativa en THF, lo que permitió aislar el dendrímero **G1'-COOH** con un rendimiento cuantitativo en forma hidratada. El compuesto se caracterizó mediante RMN-¹H en THF deuterado y por espectroscopía de masas (MALDI-TOF), comprobando que el compuesto estaba puro e hidratado, y que la hidrólisis de los ésteres había sido total, sin que se apreciaran señales residuales de grupos dodecilo en el espectro de RMN.

Una vez puro, el compuesto **G1'-COOH** no es soluble en agua, pero pudo solubilizarse en forma de sal hexasódica **G1'-COONa**, la cual se obtuvo tratando el compuesto con 1 eq de hidróxido sódico (relación 1:6 molar dendrímero/NaOH) en agua.

3.2. G1-COOH y G1-COONa

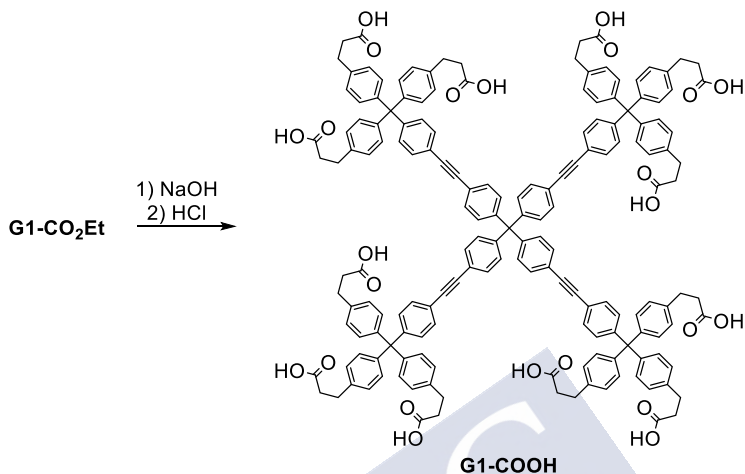


Figura 80. Hidrolisis del dendrímero **G1-CO₂Et**.

La preparación y purificación del dendrímero de primera generación con núcleo de tetrafenilmetano soluble en agua se llevó a cabo de la misma forma que para el compuesto anterior (fig. 80). Así, una disolución de **G1-CO₂Et** en THF se trató con una disolución al 10% de NaOH (ac) durante 12 horas a reflujo para dar **G1-COOH** con un rendimiento cuantitativo en forma hidratada después de la cromatografía SEC, observándose mediante RMN que la hidrólisis había sido total. El dendrímero se solubilizó en agua mediante tratamiento con hidróxido sódico (relación molar 1:12) para obtener la sal sódica del dendrímero de primera generación **G1-COONa**.

3.3. G2'-COOH y G2'-COONa

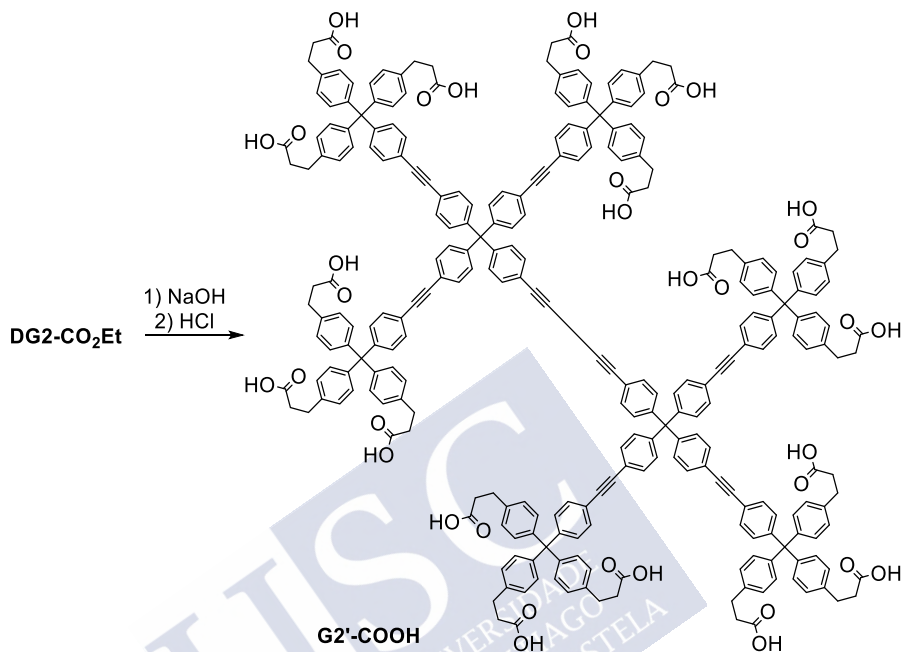


Figura 81. Hidrolisis del dendrímero de segunda generación con núcleo diacetileno.

La síntesis del poliácido del dendrímero de segunda generación **G2'-COOH** se realizó en las mismas condiciones anteriores (fig. 81), mediante reacción del precursor **G2'-CO₂Et** en THF con una disolución acuosa de hidróxido sódico (10%, 1 equivalente) a reflujo, durante un tiempo de 24 horas. La purificación y posterior preparación de la sal sódica **G2'-COONa** también se llevaron a cabo siguiendo los procedimientos anteriores, con un rendimiento cuantitativo.

3.4. G2-COOH y G2-COONa

La reacción de hidrólisis del dendrímero de segunda generación con núcleo de tetrafenilmetano y ésteres terminales en este caso fue más lenta que para los dendrímeros más pequeños. Así, el dendrímero poliácido **G2-COOH** se obtuvo como un hidrato de forma cuantitativa por tratamiento de

G2'-CO₂Et con NaOH en THF/agua durante 96 horas y purificación del crudo mediante SEC (fig. 82). La sal soluble en agua **G2-COONa**, se preparó mediante tratamiento con NaOH.

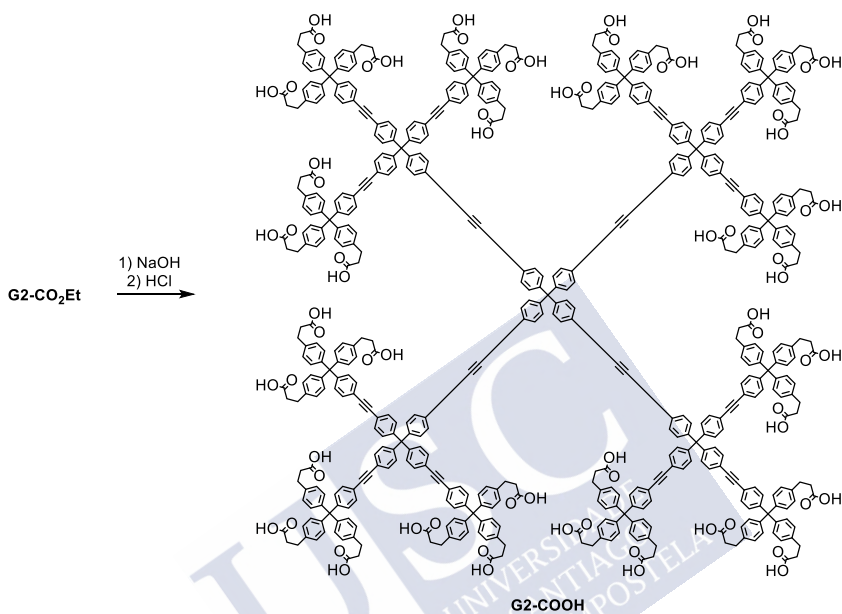


Figura 82. Síntesis del dendrímero de segunda generación **G2-COOH**.

A large, light blue watermark of the USC logo is positioned diagonally across the center of the page. The logo consists of the letters 'USC' in a large, stylized font, with the words 'UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA' written in a smaller font below them.

CARACTERIZACIÓN Y PROPIEDADES DE LOS DENDRÍMEROS



1. Espectros de RMN.

La resonancia magnética nuclear (RMN), junto con la espectrometría de masas es la principal técnica de caracterización empleada para nuestros compuestos, concretamente, hemos realizado espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y DEPT.

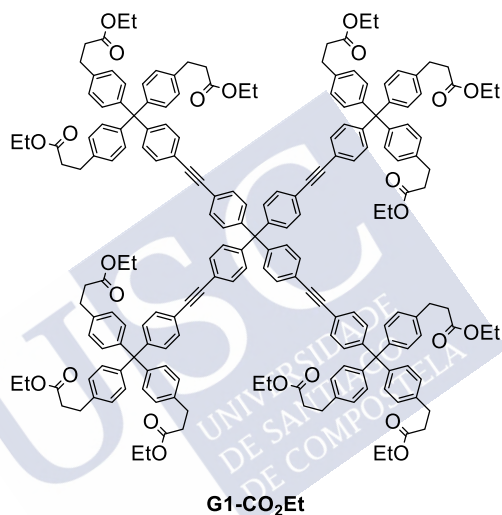


Figura 83. Estructura de **G1-CO₂Et**.

En la figura 84 se muestran los espectros de RMN del dendrímero de primera generación (fig. 83). En el espectro de RMN- ^1H aparecen solapadas las señales aromáticas de los anillos internos a 7.40 y 7.18 ppm como dos multipletes que integran por 16 hidrógenos cada uno de ellos. A 7.08 ppm aparece como un singulete ancho la señal de todos los hidrógenos de los anillos exteriores (48H), mientras que las señales de las cadenas terminales aparecen de forma inequívoca como dos tripletes acoplados entre sí para los hidrógenos del grupo etileno y como un cuatriplete (4.13 ppp, 24 hidrógenos) y un triplete (1.26 ppm, 36 hidrógenos) que se acoplan entre si para los grupos etoxilo.

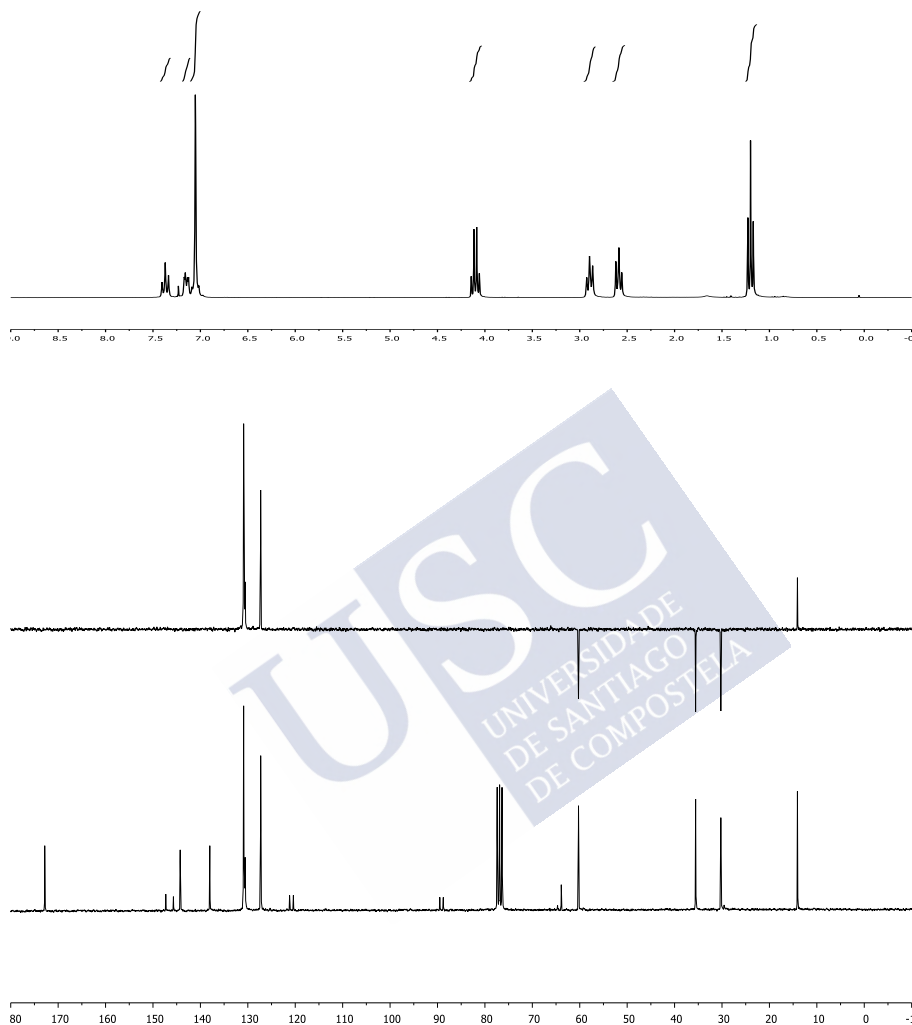


Figura 84. Espectros de RMN del dendrímero **G1-CO₂Et**

En el espectro de RMN-¹³C y DEPT (fig. 84) aparecen la señal de los carbonos carbonílicos a 172.8 ppm y una serie de señales en la zona aromática de intensidad variable correspondiente a los diferentes tipos de carbonos cuaternarios y CH, donde se aprecian con mayor intensidad las señales de los anillos externos a 144.3 y 138.0 ppm para los carbonos

cuaternarios y 130.9 y 127.3 ppm para los carbonos CH. Las señales de los alquinos aparecen a 89.5 y 88.8 ppm y las de los carbonos cuaternarios de los nodos de tetrafenilmetano se pueden apreciar a 64.7 y 63.9 ppm, siendo la primera muy poco intensa por corresponder al núcleo y la segunda de mayor intensidad ya que corresponde a los cuatro carbonos centrales de los fragmentos de tetrafenilmetano de la periferia. Finalmente, se distinguen de forma inequívoca las señales de los 3 tipos de grupos metileno y la señal de los metilos de las cadenas terminales.

Es de destacar que los espectros aparecen muy limpios, sin que se aprecien restos de productos parcialmente acoplados o del producto lateral de homodimerización de Glaser. Así, se descarta la presencia en el núcleo de anillos yodados sin acoplar, que presentarían una señal en el espectro de RMN-¹H en torno a 7.6-7.7 ppm referencia 19, y tampoco se aprecian señales características del homodímero del dendrón, cuyo sistema diínico aparecería en torno a 81 y 74 ppm en el espectro de RMN-¹³C (véase **G2'**-**CO₂Et** más adelante en esta sección).

El dendrímero con grupos ácidos terminales **G1-COOH** se caracterizó mediante RMN-¹H en THF deuterado, en cuyo espectro se aprecian las señales aromáticas, las señales de los grupos etileno y la desaparición de las señales correspondientes a los grupos etoxilo que en el espectro del dendrímero anterior se observaban a 4.13 y 1.23 ppm (fig. 85).

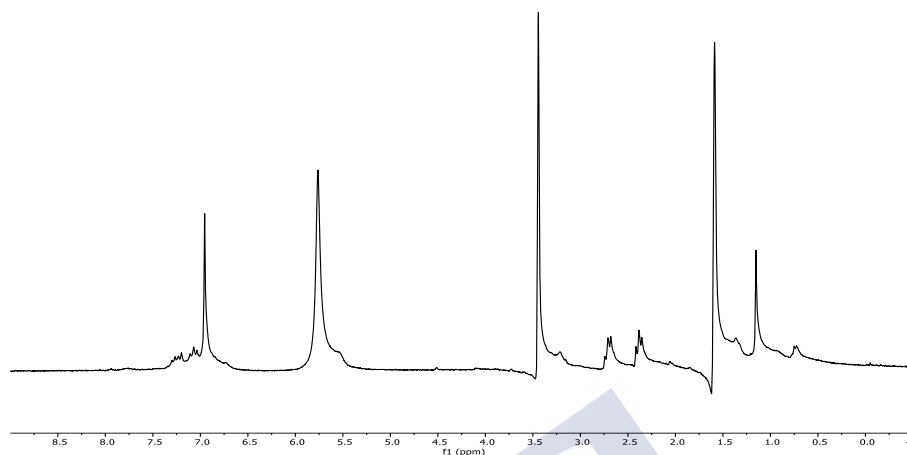


Figura 85. Espectro de RMN- ^1H del dendrímtero **G1-COOH**.

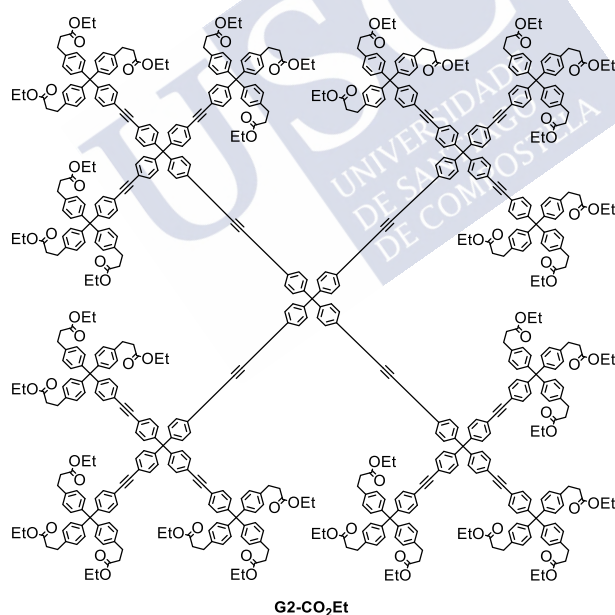


Figura 86. Estructura del **G2-CO₂Et**.

En el caso del dendrímtero de segunda generación **G2-CO₂Et** (fig. 86), sus espectros (fig. 87) son muy similares a los del dendrímtero de la

generación anterior, debido a su estructura análoga. Sin embargo, se pueden distinguir claramente en el espectro de RMN- ^1H por un hecho diferencial que es la integración relativa de las señales de los anillos aromáticos internos (1:1:3 para **G1** y 1:1:2.25 para **G2**), ya que el dendrímero de segunda generación posee una capa interna adicional (o generación). Por otra parte, es de destacar que los espectros también aparecen limpios y libres de productos parcialmente acoplados, así como de homodímero.

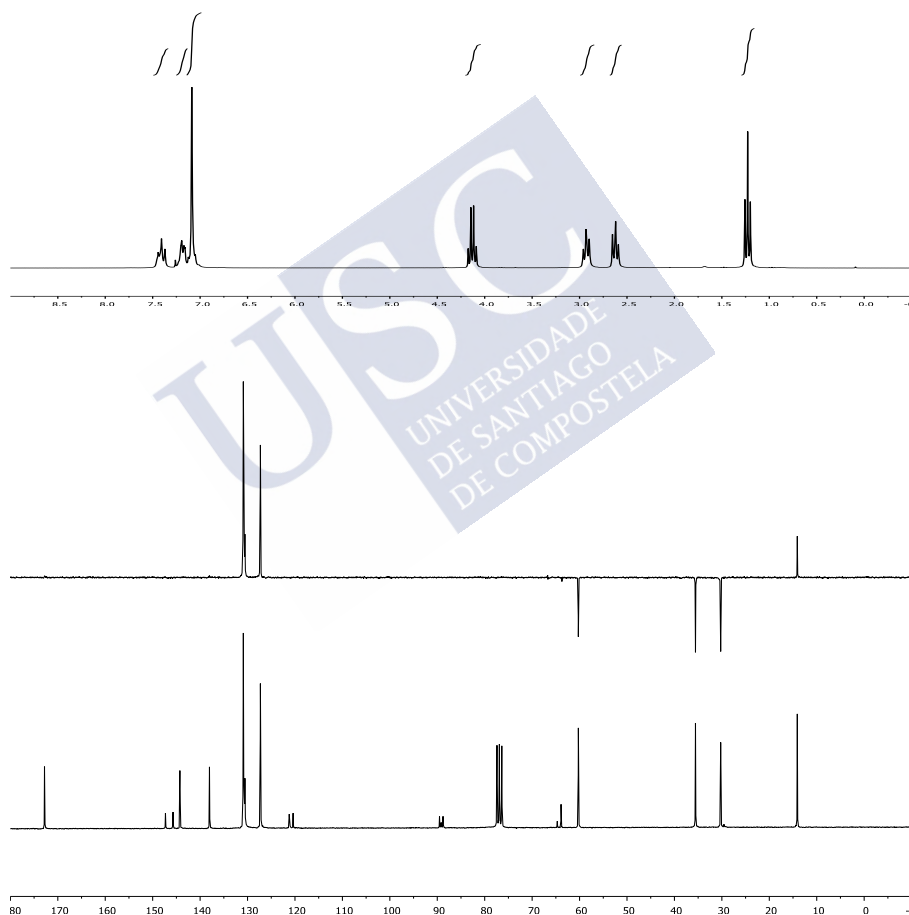


Figura 87. Espectros de RMN del dendrímero **G2-CO₂Et**.

En el espectro de RMN- ^1H en THF realizado al dendrímero de segunda generación con ácidos terminales, **G2-COOH**, también se aprecian las señales de los anillos aromáticos, las señales de los grupos etileno y la ausencia de restos de señales de etoxilo de ésteres a 4.11 y 1.20 ppm (fig. 88).

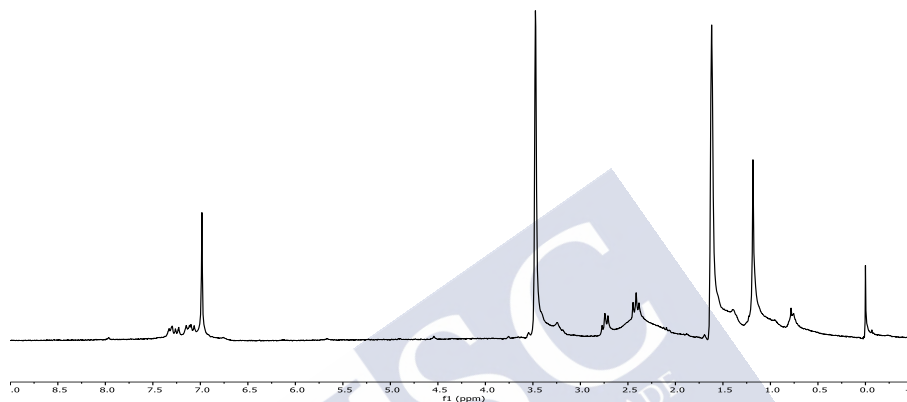


Figura 88. Espectro de RMN- ^1H de **G2-COOH**.

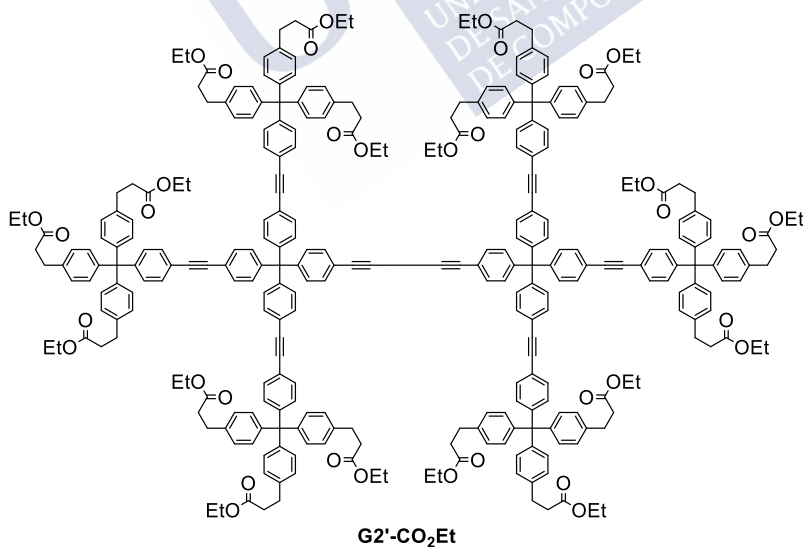


Figura 89. Estructura del dendrímero **G2'-CO₂Et**.

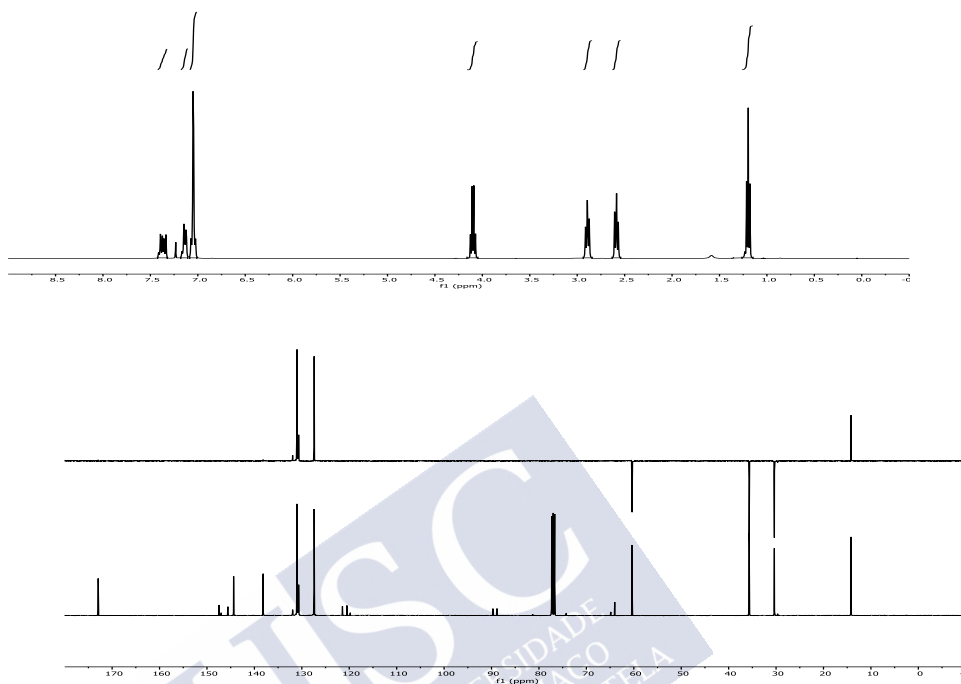


Figura 90. Espectros de RMN de **G2'-CO₂Et**.

Los espectros de RMN (fig. 89) del dendrímero de segunda generación con núcleo diacetileno **G2'-CO₂Et** (fig. 90) son muy parecidos a los de dendrímeros de primera y segunda generación con núcleo de tetrafenilmetano. En cuanto al espectro de RMN-¹H la integración relativa de las señales de los anillos aromáticos es 1:1:2.57. En el espectro de RMN-¹³C se encuentran las señales características del núcleo diacetileno a 81.3 y 74.3 ppm (fig. 91).

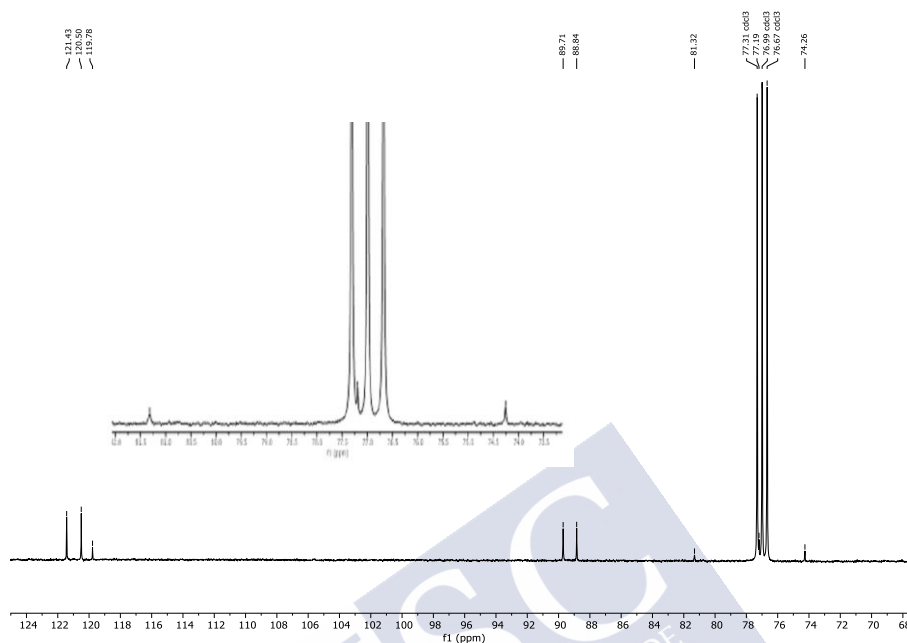


Figura 91. Detalle del espectro de RMN- ^{13}C de $\text{G2}'\text{-CO}_2\text{Et}$.

El espectro de RMN- ^1H del ácido $\text{G2}'\text{-COOH}$ presenta las señales características de los anillos aromáticos y de los grupos etileno (fig. 92).

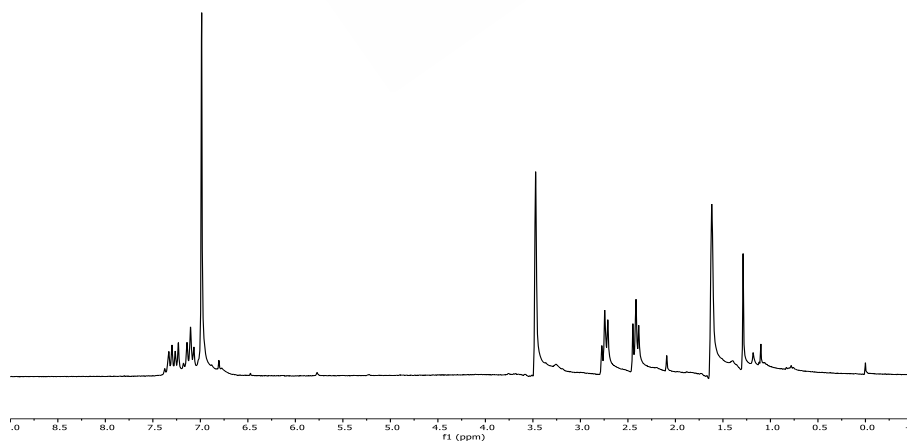


Figura 92. RMN- ^1H de $\text{G2}'\text{-COOH}$.

Por otra parte, el dendrímero de primera generación **G1'-CO₂C₁₂H₂₅** presenta en su espectro de RMN-¹H las señales propias de los anillos aromáticos a 7.36 (4H), 7.13 (4H) y 7.04 (24H), las de los grupos etileno como dos tripletes a 2.90 y 2.54 ppm y las de los grupos dodecoxy 4.04 (12h, t), 1.58 (12H, m), 1.25 (60H, m) y 0.84 (18H, t). Cuando este se hidroliza para obtener el ácido correspondiente, **G1'-COOH**, desaparecen las señales de los grupos dodecoxy, mientras que el resto de las señales apenas varían (fig. 93).

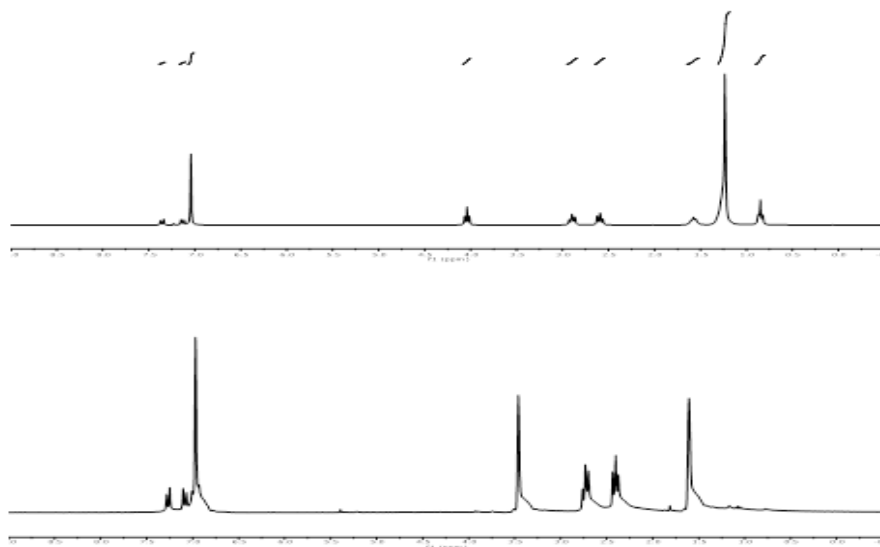


Figura 93. Comparación de los espectros de RMN-¹H de **G1'-CO₂C₁₂H₂₅** y **G1'-COOH**.

2. Espectrometría de masas.

Otra técnica de caracterización imprescindible en nuestro caso fue la espectrometría de masas, ya que nos permitió corroborar los pesos moleculares de nuestros compuestos y además también nos proporcionó información sobre los posibles defectos que estos pueden tener, como fue el

caso del **G2** que estaba contaminado con un metilo o dos a mayores, producto de una impureza arrastrada desde la pararosnilina base comercial.

Debido al tamaño de nuestras moléculas escogimos realizar espectros de masas MALDI-TOF, y se utilizó una matriz ditanol-Ag y como disolvente diclorometano para todas las moléculas excepto para los dendrímeros con ácidos carboxílicos en la periferia, en que se utilizó THF, debido a que solo eran solubles en este disolvente.

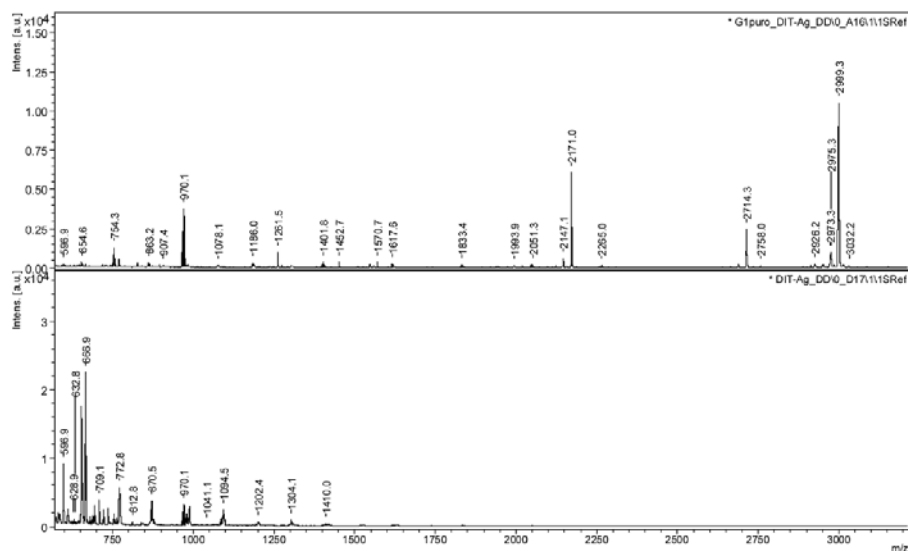


Figura 94. Espectro MALDI-TOF del **G1-CO₂Et**.

En el espectro de **G1-CO₂Et** (fig.94) se encontró la masa del ion molecular más plata $[MAG]^+$ a 2999 y además un fragmento del dendrímero correspondiente a una ruptura formando un catión tipo tritilo (2171) (fig. 95, en rojo). En el espectro del compuesto hidrolizado vemos como aparece el pico correspondiente al ion molecular de **G1-COOH** más plata $[MAG]^+$ (fig. 96).

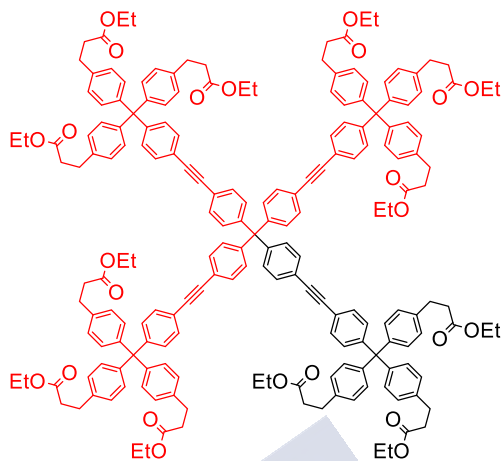


Figura 95. Fragmento encontrado en el espectro de masas de **G1-CO₂Et**.

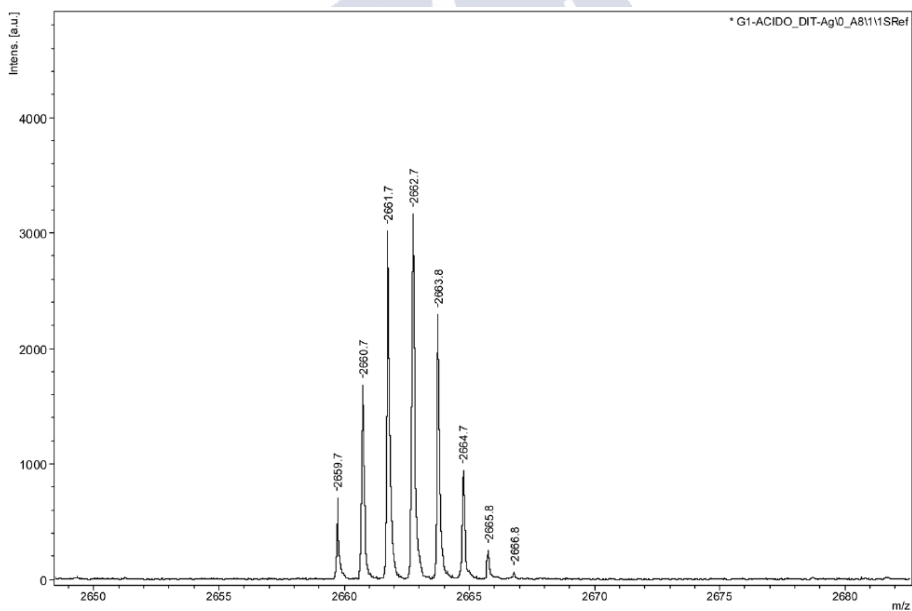


Figura 96. Espectro MALDI-TOF de **G1-COOH**.

El espectro de masas MALDI-TOF del dendrímero de segunda generación **G2-CO₂Et** (fig. 97), que tiene una masa molecular de 9404, presenta una señal 9424.5, correspondiente al ion molecular más sodio.

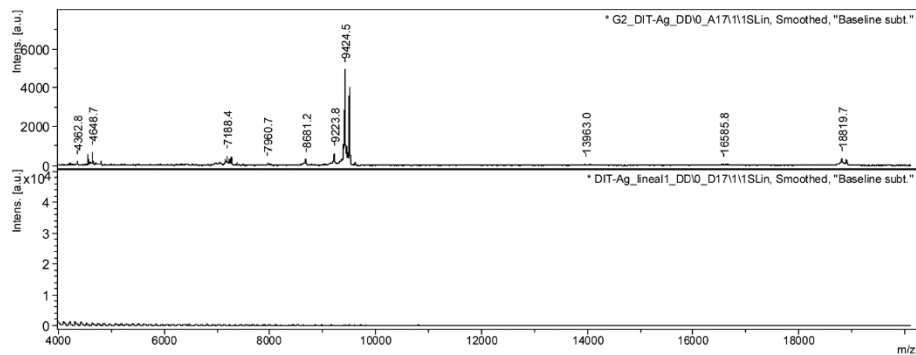


Figura 97. Espectro MALDI-TOF del dendrímero **G2-CO₂Et**.

Para el dendrímero de segunda generación **G2'-CO₂Et**, con masa molecular de 4540, se identificó el pico correspondiente al ion molecular más sodio, agua y THF (4655) (fig. 98).

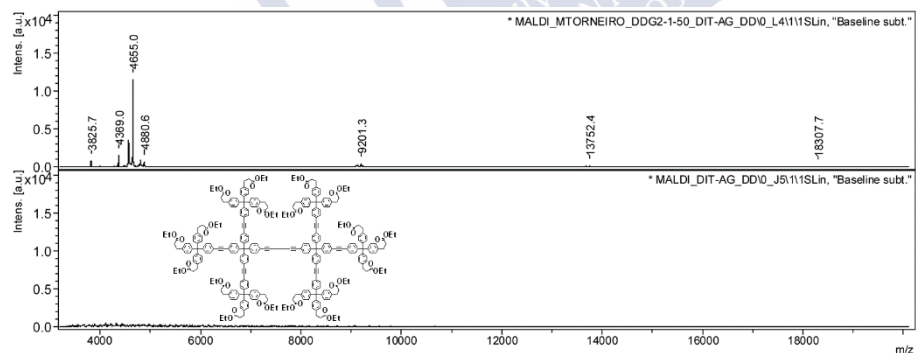


Figura 98. Espectro MALDI-TOF del dendrímero **G2'-CO₂Et**.

En el caso del **G2'-COOH** (fig. 99) también se identificó la masa molecular correspondiente al compuesto más plata.

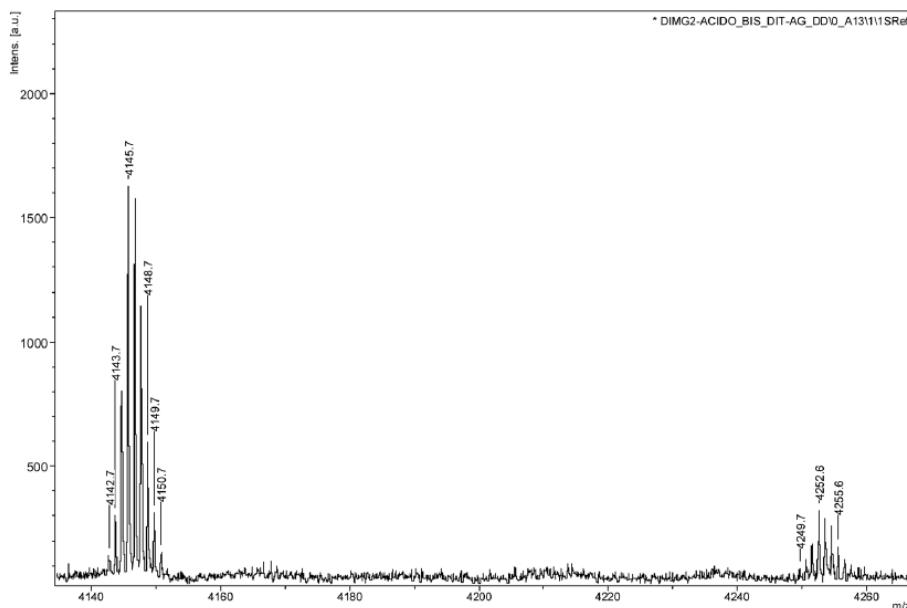


Figura 99. Espectro del dendrímero de segunda generación **G2'-COOH**.

3. Cromatografía de exclusión por tamaños (SEC).

La SEC se basa en la separación de moléculas mediante una cromatografía sólido-líquido, estas moléculas se separan por la diferencia existente entre sus tamaños hidrodinámicos, donde las de mayor tamaño eluyen más rápido de la columna que las de menor tamaño.

El fundamento de esta técnica se basa en utilizar como fase móvil un disolvente en el que las sustancias sean solubles, y como fase estacionaria una resina con un tamaño de poro determinado en el cual se difunden las moléculas de menor peso molecular, por lo que el orden en que las moléculas eluyen de la columna es de mayor a menor tamaño.

La calibración de la columna de filtración en gel o cromatografía de exclusión por tamaños (SEC), se realizó con poliestirenos lineales, con un rango de 100 a 30000 uma y como eluyente THF.

Al utilizar polímeros lineales para calibrar la SEC, se observó una desviación en el peso molecular teórico que deberían tener los dendrímeros, respecto al experimentalmente obtenido debido a la forma compacta de nuestros dendrímeros y a la rigidez que presentan. A paridad de peso molecular las moléculas que presentan una mayor rigidez tienen un volumen hidrodinámico más grande respecto al que tendrían moléculas lineales no rígidas (como los polímeros de calibración), dando como resultado un peso molecular aparentemente más alto.

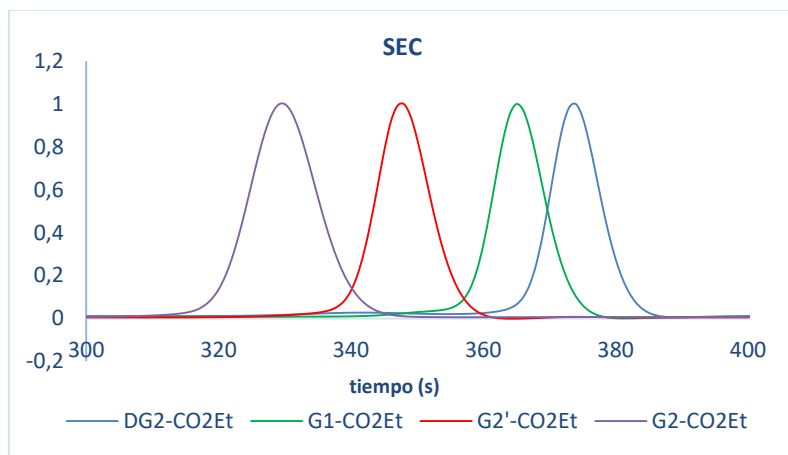


Figura 100. Cromatogramas de los dendrímeros **G1-CO₂Et**, **G2-CO₂Et** y **G2'-CO₂Et** y el dendrón **DG2-CO₂Et**.

En la fig. 100 se puede apreciar una comparación entre cromatogramas de los dendrímeros **G1-CO₂Et**, **G2-CO₂Et** y **G2'-CO₂Et** y el dendrón **DG2-CO₂Et**. En todos los casos se aprecian curvas unimodales simétricas, que indican la presencia de distribuciones de peso molecular muy estrechas, tal y como se espera en la elución de compuestos puros. La disminución del tiempo de retención también es la esperada tal y como se aprecia en la tabla 1 donde se reportan para cada compuesto la masa esperada, la masa molecular media en número, M_n , la masa molecular media en masa, M_w , y la polidispersidad de los compuestos, que es muy próxima a 1, lo que quiere decir que los compuestos. Valores de polidispersidad muy próximos a 1 indican compuestos prácticamente monodispersos y muy puros. Así mismo,

en la fig. 101, se comparan los cromatogramas del dendrón **28**, y el dendrímero **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**. En este caso también el orden de elución y la monodispersidad son los esperados

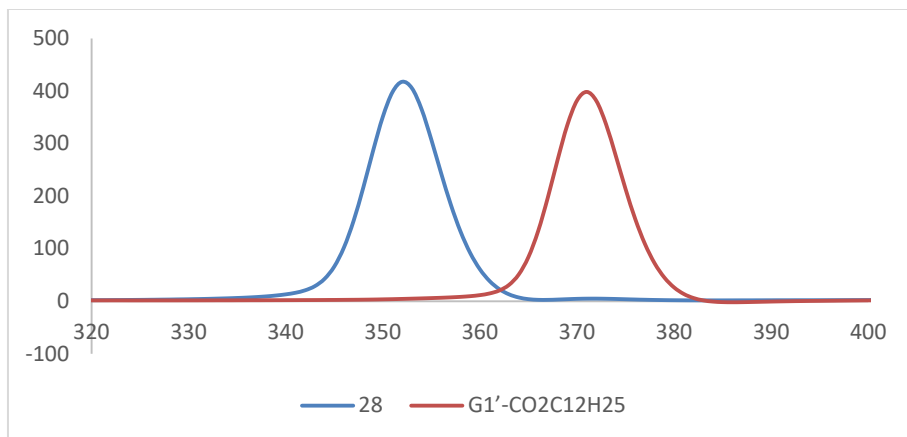


Figura 101. Cromatogramas del dendrón **28** y el dendrímero **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**.

Compuesto	M. esperada	M _n	M _w	PD
DG2	2272.79	3000	3000	1.01
G1	2863.55	3700	3800	1.01
DDG2	4543.65	5800	5900	1.01
G2	9403.5	9500	9700	1,02
DG2'	3607.36	5200	5300	1.01
DDG1'	2129.22	3200	3300	1.01

Tabla. 1. Pesos moleculares y polidispersidad de los dendrímeros y dendrones sintetizados determinados mediante SEC.



PROPIEDADES ÓPTICAS





Se abordó el estudio de las propiedades ópticas de los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano, ya que los compuestos análogos con grupos terminales metoxilo sintetizados previamente en el grupo presentaron una intensa fluorescencia intrínseca.¹⁹ Por otra parte, se observó a simple vista que tanto **G1-CO₂Et** como **G2-CO₂Et** y sus derivados hidrolizados con ácidos carboxílicos o carboxilatos terminales presentaban luminiscencia de color violeta en disolución y en estado sólido al ser irradiados con luz UV. Además, en la cromatografía en capa fina las muestras de estos dendrímeros se visualizaban de un distintivo color azul brillante bajo la luz UV. En concordancia con los estudios previos para los análogos metoxilados,¹⁹ los dendrímeros con núcleo diacetileno **G1'-CO₂Et**, **G2'-CO₂Et** y los productos de su hidrólisis no mostraron fluorescencia apreciable.

En las siguientes figuras se muestran los espectros de absorción ultravioleta-visible y los espectros de fluorescencia (excitación y emisión) normalizados para los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano con ésteres terminales (en diclorometano) o con carboxilatos sódicos terminales (en agua).

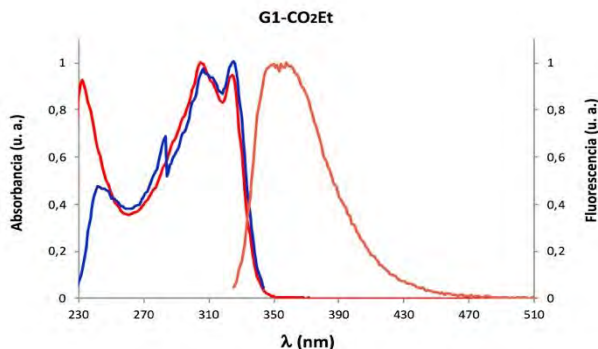


Figura 102. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{\text{em}} = 354 \text{ nm}$) y de emisión (naranja, $\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$) de **G1-CO₂Et** en CH_2Cl_2 ($3.96 \times 10^{-6} \text{ M}$ en el espectro de absorción y $4.8 \times 10^{-7} \text{ M}$ en los de fluorescencia).

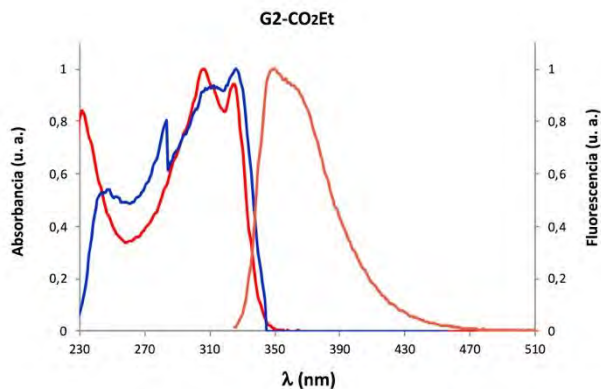


Figura 103. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{em} = 354$ nm) y de emisión (naranja, $\lambda_{exc} = 320$ nm) de **G2-CO₂Et** en CH₂Cl₂ (8.02×10^{-7} M).

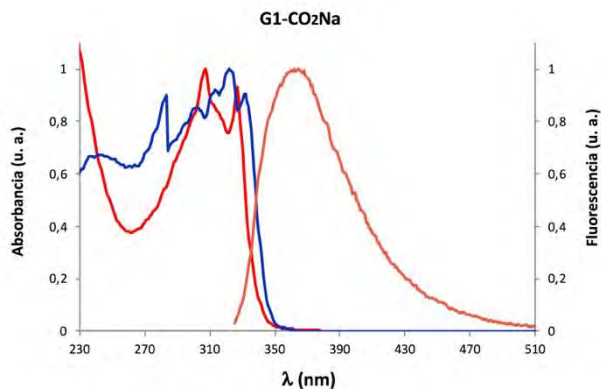


Figura 104. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{em} = 362$ nm) y de emisión (naranja, $\lambda_{exc} = 320$ nm) de **G1-CO₂Na** en agua (7.60×10^{-6} M).

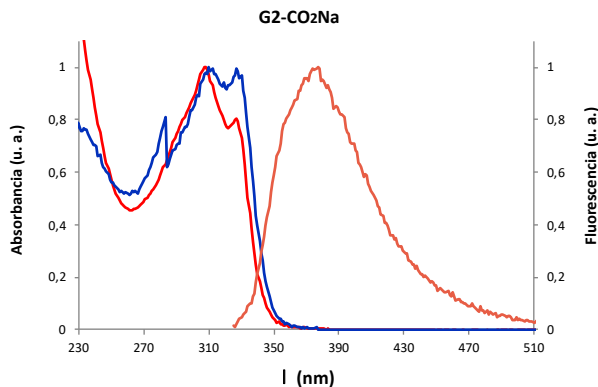


Figura 105. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{\text{cm}} = 377 \text{ nm}$) y de emisión (naranja, $\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$) de **G2-CO₂Na** en agua ($2.01 \times 10^{-6} \text{ M}$).

Los espectros de absorción UV-visible son muy similares para **G1-CO₂Et** y **G2-CO₂Et** (fig. 102-105, gráficos rojos), con máximos con máximos a 301-302 y 320-321 nm, en diclorometano que, además, son muy similares a los de los compuestos con metoxilos terminales estudiados previamente en el grupo. Los espectros de los compuestos con sales terminales realizados en agua también presentan gran similitud, si bien hay un pequeño desplazamiento de los máximos a absorciones 2 nm superiores. Los compuestos con ésteres terminales presentan una intensa fluorescencia en torno a 350 y 354 nm con una sola banda muy estrecha con una anchura a media altura (fwdm) de tan solo 51-48 nm, de forma análoga a los dendrímeros metoxilados. Los rendimientos cuánticos son similares, del 68-65%. Estos resultados resultan sorprendentes si comparamos con el cromóforo difenilacetileno aislado (**A**, $\text{R}=\text{H}$), cuya fluorescencia es muy baja (tabla 1), lo que indica que el esqueleto rígido del dendrímero impide las interacciones entre cromóforos y también que los mecanismos no emisivos de desactivación del estado excitado son menos favorables. Los dendrímeros solubles en agua también presentaron fluorescencia, aunque con un desplazamiento batocrómico, ensachamiento de la banda (fwhm 39 y 54 nm) y disminución del rendimiento cuántico, que sigue siendo considerable (21% y 12%).

En la tabla 2 se recogen de forma resumida las propiedades ópticas de los dendrímeros de las dos series.

Comp.	Absorción		Emisión			λ^c
	λ_{\max} [nm]	$\log \varepsilon$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	λ_{\max} [nm]	fwhm [nm]	Desplazamiento de Stokes [nm]	
G1-CO₂Et^a	301/320	5.32	354	51	34	0.68
G2-CO₂Et^a	302/321	5.78	350	48	29	0.65
G1-CO₂Na^b	303/323	4.97	362	71	39	0.21
G2-CO₂Na^b	304/323	5.11	377	65	54	0.12
Difenil-acetileno^d	299	4.41	320		21	0.003 0.01 ^e

^aEn diclorometano a *ta*. ^bEn diclorometano a *ta*. Excitación a 320 nm. ^cCalculado utilizando sulfato de quinina como estándar.¹²⁸ ^dEn cloroformo a 295 K.¹²⁹ ^eRendimiento cuántico absoluto calculado con un sistema de esfera integradora calibrada.

Tabla 2. Resumen de propiedades ópticas.

Para determinar los rendimientos cuánticos de fluorescencia se escogió como patrón una disolución de **sulfato de quinina** en ácido sulfúrico 0.5 M, por considerarlo el más adecuado en base al informe técnico de la IUPAC.¹⁴⁴ El patrón se excitó a la misma longitud de onda que la muestra para mayor precisión al evitar la incertidumbre asociada al flujo relativo de fotones si usáramos dos longitudes de ondas distintas. Para llevar a cabo los cálculos se empleó el método comparativo (ver parte experimental).¹³⁰

¹²⁸ A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213-2228.

¹²⁹ Y. Yamaguchi, Y. Shimoi, T. Ochi, T. Wakamiya, Y. Matsubara, Z. Yoshida, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 5074-5084.

¹³⁰ A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst* **1983**, 108, 1067-1071.

A large, light blue watermark of the USC logo is positioned diagonally across the center of the page. The logo consists of the letters 'USC' in a large, bold, sans-serif font, with the text 'UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA' and 'DEPARTMENT OF COMPOSITION' in a smaller font below it.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES



1. Procedimientos generales

Las reacciones con compuestos o mezclas sensibles al oxígeno o a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón desoxigenado y seco (argón Alphagaz B-50). Los matraces y tubos utilizados para las reacciones se secaron en estufa a 150 °C por lo menos durante 12 h y luego se enfriaron bajo corriente de argón.

Los disolventes utilizados se purificaron según las indicaciones Brown¹³¹ y se destilaron bajo atmósfera de argón; los agentes desecantes empleados fueron: Na para THF, CaH₂ para CH₂Cl₂, Et₃N y piperidina.

Los reactivos para síntesis se utilizaron sin previa purificación salvo que se indique lo contrario. El CuI se purificó por el método de Kauffman.¹³² El K₂CO₃ se secó por calentamiento a 100 °C a vacío durante 2 horas.

Para las reacciones a baja temperatura se utilizaron baños de hielo seco con acetona o baños de acetona enfriados con una sonda de refrigeración HAAKE EK 45/90 de TERMO Scientific, provista de un controlador de temperatura. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron bloques de aluminio provistos de termómetros de contacto. Las temperaturas indicadas se refieren a la temperatura del bloque calefactor.

Las jeringas utilizadas fueron de plástico (Discardit) y de vidrio (Hamilton), con agujas Llorach-Luer. La adición de disoluciones o disolventes se realizó con jeringa.

Las fases orgánicas procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se secaron con NaSO₄ anhidro. Las concentraciones se realizaron en un rotavapor Büchi modelo RII.

Las reacciones se siguieron utilizando cromatografía en capa fina. Se utilizaron placas de aluminio de gel de sílice GF-224 Merck. Para el revelado se utilizó luz UV (254 nm) y una disolución de cerio [0.1 g de Ce(NH₄)₂(NO₃)₆] y molibdeno [0.1 g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4 H₂O]. En la

¹³¹ Brawn HC. *Orgánica Syntesis via Boranes*. Jhon Wiley & Sons: New York, **1975**

¹³² Kauffman GB, Teler L.A. tetrakis[Yodo(tri-*N*-butylphosphine)-cooper(I)] and iodo-(2,2-bipyridine)-(tri-*N*-butyl phosphine)copper(I). *Inorg.Synth.* **1963**, 7, 9-12.

cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (230-240 mesh, Merck) y como eluyentes hexano, acetato de etilo, THF y CH_2Cl_2 , previamente destilados.

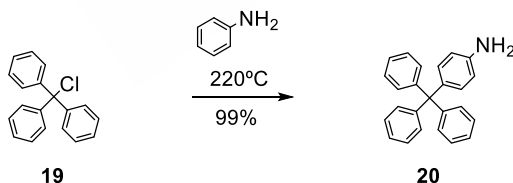
Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se realizaron en un instrumento BRUKER WM-250 (250.13 MHz para ^1H y 62.9 MHz para ^{13}C). Se utilizaron CDCl_3 , THF-d_8 y D_2O como disolventes. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades de δ (ppm).

Los espectros de masas MALDI-TOF fueron medidos usando un aparato Bruker Ultrareflex III TOF/TOF y los análisis fueron realizados por modo reflectron e ionización positiva y la muestra se preparó usando ácido 4-hidroxi- α -cianocinámico (HCCA).

La cromatografía de exclusión por tamaños preparativa se realizó en una columna de vidrio (4×15 cm) rellena con BioBeads S-X1 de Bio-Rad (poliestireno con rango de separación 600-14.000 uma) y se utilizó THF como eluyente.

2. Síntesis de los compuestos.

2.1. 4-Tritilbencenamida (**20**)¹²⁶



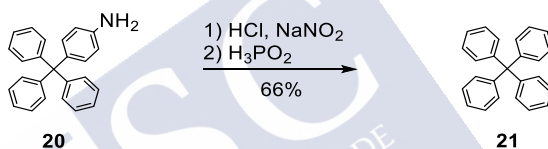
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se calentó una mezcla de cloruro de tritilo **19** (5 g, 18.0 mmol, 1 eq) y anilina (25 ml, 274 mmol, 15 eq) a 220 °C durante 20 min y luego la mezcla de color violeta intenso se dejó agitando hasta llegar a t.a., obteniéndose una pasta. Se añadió gota a gota una disolución de HCl 2 M (10 ml) y MeOH (10 ml), removiendo la pasta con una espátula. A continuación, se calentó a reflujo con agitación durante 10 min y se dejó alcanzar la t.a. La mezcla resultante se filtró a

presión reducida, el sólido se lavó con agua y se dejó secar al aire y luego en desecador a vacío para dar **20** [5.75 g, 17.2 mmol, 95%, Rf= 0.25 (20% EtOAc/hexanos), sólido violeta].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.22 (15H, m, Ar), 7.01 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar), 6.69 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, CH-Ar), 4.34 (2H, s ancho, NH₂).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 146.41 (C, Ar), 141.4 (C, ArNH₂), 138.58 (C, ArNH₂), 132.04 (CH, ArNH₂), 130.99 (CH, Ar), 129.29 (CH, Ar), 125.69 (C, Ar), 115.30 (CH, ArNH₂), 62.20 (C).

2.2. Tetrafenilmetano (**21**)¹²⁶

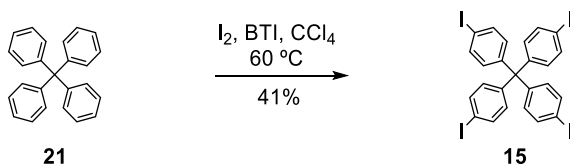


En un matraz de fondo redondo de 500 ml, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **20** (5.75 gr, 17.2 mmol, 1 eq) en acetona (200 ml), se enfrió a 0 °C y luego se añadió una disolución de HCl (60 ml, 10%). Después de 10 min se adicionó gota a gota una disolución de NaNO₂ (10 ml, 3 M) y la mezcla de reacción se dejó agitando 30 min más a 0 °C. Posteriormente, se añadió a la mezcla resultante una disolución de H₃PO₂ (3 ml, 50%) y se calentó con agitación a 100 °C durante 1 hora. Finalmente, el precipitado marrón que se obtuvo se filtró a presión reducida, lavándolo con pequeñas porciones de etanol. El compuesto obtenido se secó a vacío para dar **21** (3.3 g, 10.3 mmol, 60%, sólido marrón).

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.07 (20H, m, Ar).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 146.70 (C), 131.09 (CH), 127.36 (CH), 125.80 (C), 62.20 (C).

2.3. *tetrakis*(4-Yodofenil)metano (**16**)¹²⁶¹²⁵



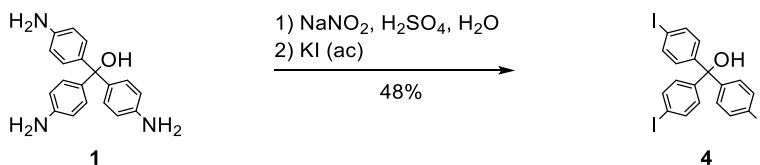
En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de barra magnética, refrigerante y septum para la entrada de argón, que contiene una mezcla de tetrafenilmetano **21** (2 g, 6.25 mmol, 1 eq) y I₂ (3.08 g, 12.5 mmol, 2 eq) y BTI (6.17 g, 14. mmol, 2.3 eq) se le añadieron CCl₄ (40 ml) se dejó agitando a 60 ° C durante 6 h, tapado de la luz con papel de aluminio. Posteriormente, se concentró en rotavapor y el residuo sólido se suspendió en CHCl₃ (40 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas, una vez a t.a. se filtró a gravedad y el sólido se secó a vacío para obtener el compuesto **16**¹²⁵ [2.17 g, 2.58 mmol, 41%, R_f= 0.65 (hexanos), sólido beige].

RMN-¹H (THF-D₈, 250 MHz): 7.61 (8H, m, Ar) 6.97 (8H, m, Ar).

RMN-¹³C (THF-D₈, 63 MHz): 143.31 (C), 135.05 (CH), 130.57 (CH), 90.10 (C), 62.20 (C).

2.4. *tris*(4-Yodofenil)metanol (**4**)¹²¹

Método 1:

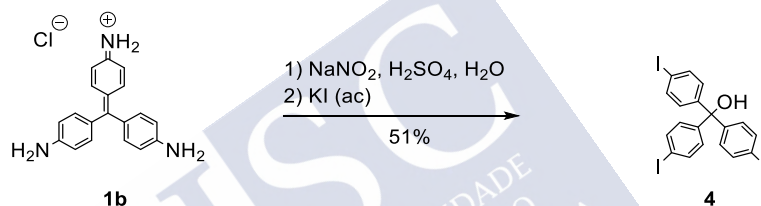


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió pararosanilina base **1** (0.5 g, 1.68 mmol, 1 eq) en H₂SO₄ (c) (4 ml) y H₂O (10 ml) y se enfrió a 0 °C. A la disolución resultante se le añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (0.81 g en 4 ml de agua, 11.8 mmol, 7 eq) y se dejó

agitando durante 1 hora a 0 °C. Luego se añadió una disolución de KI (5.59 g en 10 ml de agua, 33.7 mmol, 20 eq) gota a gota y se dejó llegar a t.a. para luego agitar la mezcla de reacción durante 2 horas más. Finalmente, el residuo obtenido se filtró a vacío y se lavó con agua y luego con una disolución saturada de Na₂S₂O₃. El precipitado obtenido se disolvió en AcOEt, se secó, filtró y concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4×15 cm, 5% AcOEt/hexanos) para dar **4** [0.51 g, 0.8 mmol, 48%, R_f= 0.58 (20% AcOEt/hexanos), sólido amarillo].

Método 2:



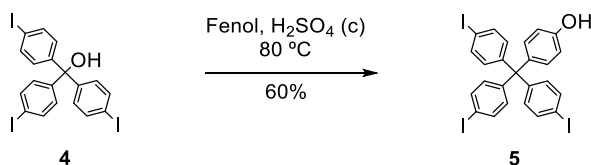
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió hidrócloruro de pararosianilina **1'** (1 g, 3.28 mmol, 1 eq) en H₂SO₄ (c) (6 ml) y H₂O (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Posteriormente se añadió lentamente una disolución de NaNO₂ (1.6 g en 4 ml de agua, 23.6 mmol, 7 eq) y se dejó agitando durante 1 hora a 0 °C, luego se añadió gota a gota una disolución de KI (10.9 g en 15 ml de agua, 65.6 mmol, 20 eq) y se dejó llegar a t.a. para luego agitar la mezcla durante 2 horas.

El residuo obtenido se filtró a vacío y se lavó primero con agua y luego con una disolución saturada de Na₂S₂O₃. El precipitado obtenido se disolvió en AcOEt, se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó varias veces por cromatografía en columna (SiO₂, 4×15 cm, 2% AcOEt/hexanos) para dar **4**¹¹⁸ (1.07 g, 1.67 mmol, 51%, R_f= 0.58 (20% AcOEt/Hexanos), sólido amarillo).

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.64 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar), 6.98 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar), 2.78 (1H, s, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 146.4 (C), 137.2 (CH), 129.6 (CH), 93.7 (C), 81.2 (C).

2.5. 4-(*tris*(4-Yodofenil)metil)fenol (**5**)¹²¹

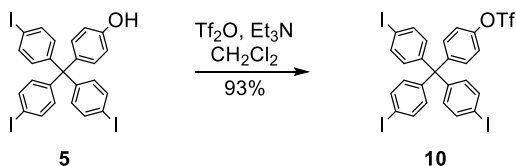


En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió el compuesto **4** (3.02 g, 4.73 mmol, 1 eq) en fenol a 80 °C, se añadieron 8 gotas de H₂SO₄ (c) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se añadió una disolución de NaOH (50 ml, 10%) y se dejó llegar a t.a. con agitación y la mezcla se filtró y el sólido resultante se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NaOH (5×25 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4×15 cm, 5% AcOEt/hexanos) para obtener **5**¹²¹ [2.03 g, 2.84 mmol, 60%, R_f= 0.4 (20% AcOEt/hexanos), sólido anaranjado].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.54 (6H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar_I), 6.95 (2H, d, *J*= 8.8 Hz, Ar_{OH}), 6.87 (6H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar_I), 6.69 (2H, d, *J*= 8.8 Hz, Ar_{OH}), 4.80 (1H, s, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 153.7 (C) 145.7 (C), 137.4 (C), 136.7 (CH), 132.6 (CH), 131.9 (CH), 114.6 (CH), 92.1 (C), 63.4 (C).

2.6. 4-(*tris*(Yodofenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (**10**)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de barra magnética y septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **5** (1.96 g, 2.74 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 seco (20 ml) y luego se añadió Et_3N (1.2 ml, 8.49 mmol, 3.1 eq). La mezcla se enfrió a -78°C durante 30 minutos y a continuación se añadió Tf_2O (0.7 ml, 4.11 mmol, 1.5 eq) y se dejó alcanzar t.a. durante 15 horas manteniendo la agitación.

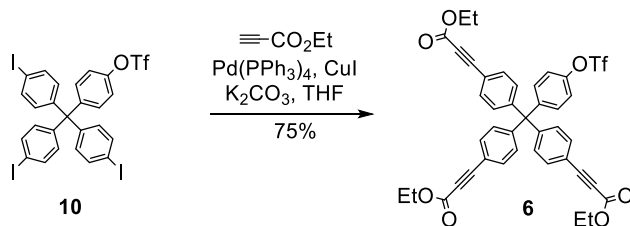
La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20 ml) y la fase orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 4×15 cm, 100% hexanos) para obtener **10** [2.15 g, 2.54 mmol, 93%, $R_f = 0.92$ (20% EtOAc /hexanos), sólido blanco].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.58 (6H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar_I), 7.18 (4H, AB, $J = 8.7$ Hz, Ar_{OTf}), 6.85 (6H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar_I).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 147.6 (C), 145.6 (C), 144.6 (C), 137.0 (CH), 132.4 (CH), 132.3 (CH), 126.2 (C, Tf), 121.1 (C, Tf), 120.6 (CH), 116.0 (C, Tf), 110.9 (C, Tf), 92.6 (C), 63.8 (C).

MS ([MALDI-TOF] $^+$, m/z): 954.7 [MAG] $^+$.

2.7. 4-(*tris*(4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-in-1-il)fenil)metil)fenil)fenil-trifluorometanosulfonato (**6**)



En un tubo sellado se añadieron el compuesto **10** (0.495 g, 0.583 mmol, 1 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040 g, 0.035 mmol, 0.06 eq), CuI (0.007 g, 0.035 mmol,

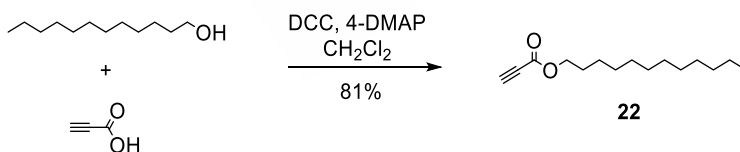
0.06 eq) y K_2CO_3 seco (0.483 g, 3.5 mmol, 6 eq) y se disolvieron en THF seco (20 ml). Posteriormente, se añadió propiolato de etilo (0.29 ml, 2.9 mmol, 5 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Se dejó llegar a t.a., la mezcla se concentró a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×25 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 4×15 cm, 8% AcOEt/hexanos), para obtener **6** [0.329 g, 0.435 mmol, 75%, R_f = 0.36 (20% AcOEt/hexanos), sólido amarillo].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.51 (6H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 7.22 (4H, m Hz, Ar_{OTf}), 7.15 (6H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 4.27 (6H, q, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.35 (9H, t, J = 7.1 Hz, CH_3).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 153.7 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 145.0 (C), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 130.1 (CH), 126.2 (C, Tf), 121.1 (C, Tf), 120.9 (CH), 118.2 (C), 116.0 (C, Tf), 110.9 (C, Tf), 84.9 (C), 81.1 (C), 64.7 (C), 62.0 (CH_2), 13.9 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF] $^+$, m/z): 865.1 [MAG] $^+$.

2.8. Propiolato de dodecilo (**22**)¹²⁷



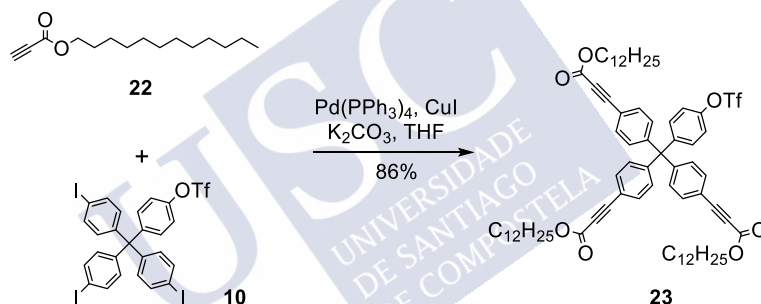
En un matraz de fondo redondo provisto con un septum para la entrada de argón se disolvió dodecanol (12.3 ml, 0.055 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (20 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió ácido propiolico (3 ml, 0.05 mmol, 1 eq). Al cabo de una hora, se añadió una disolución de DCC (10.320 g, 0.05 mmol, 1 eq) y 4-DMAP (0.130 g, 0.001 mmol, 0.01 eq) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se dejó alcanzar temperatura ambiente lentamente. El crudo de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ,

4×15 cm, hexano) para obtener **22** [9.695 g, 0.0407 mmol, 86%, R_f= 0.9 (hexanos), líquido transparente].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 4.27 (2H, q, *J*= 6.7 Hz, OCH₂), 2.57 (1H, s, CH), 1.57 (2H, m, CH₂), 1.17 (18H, m, CH₂), 0.82 (3H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 152.4 (C), 74.55 (C), 74.19 (C), 60.02 (CH), 31.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.8 (CH₃).

2.9. 4-(*tris*(4-(3-Dodecoxy-3-oxoprop-1-in-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (**23**)



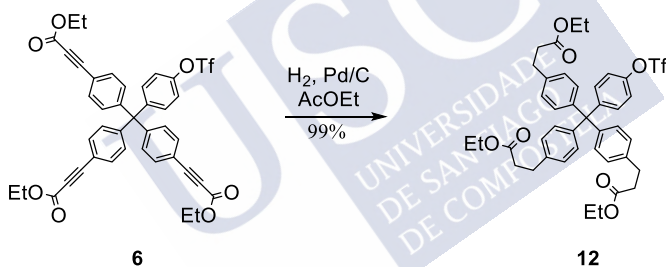
En un tubo sellado se añadieron el compuesto **10** (0.750 g, 0.886 mmol, 1 eq), el compuesto **22** (1.056 g, 4.430 mmol, 5 eq), Pd(PPh₃)₄ (0.061 g, 0.053 mmol, 0.06 eq), CuI (0.010 g, 0.053 mmol, 0.06 eq), K₂CO₃ (0.735 g, 5.316 mmol, 6 eq) y se disolvieron en THF (15 ml). La disolución obtenida se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se dejó llegar a t.a. y la mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (3×20). La fase orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4×15 cm, 4% AcOEt/hexanos) para obtener **23** [0.886 g, 0.752 mmol, 86%, R_f= 0.2 (4% AcOEt/hexanos), líquido transparente].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.46 (6H, d, *J*= 9.0 Hz, Ar), 7.15 (10H, m, Ar), 4.19 (6H, t, *J*= 6.7 Hz, OCH₂), 1.66 (6H, m, CH₂), 1.23 (54H, m, CH₂), 0.85 (9H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 153.8 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 145.0 (C), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 130.6 (CH), 120.8 (CH), 118.3 (C), 116.0 (C, Tf), 84.9 (C), 81.2 (C), 66.2 (CH₂), 64.2 (C), 31.7 (CH₂), 29.45 (CH₂), 29.39 (CH₂), 29.32 (CH₂), 29.17 (CH₂), 29.03 (CH₂), 28.98 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃).

MS ([MALDI-TOF]⁺, *m/z*): 1285.5 [MAG]⁺.

2.10. 4-(*tris*(4-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (**12**)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió el compuesto **6** (0.585 g, 0.773 mmol, 1 eq en AcOEt (20 ml) y luego se añadió Pd/C (0.018 g, 3%) bajo argón. La mezcla se purgó con H₂ y se dejó agitando en atmosfera de H₂ (a presión de globo) siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del producto de partida. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró, para obtener el compuesto **12** [0.590 g, 0.767 mmol, 99%, *R*_f= 0.24 (20% AcOEt/hexanos), aceite transparente].

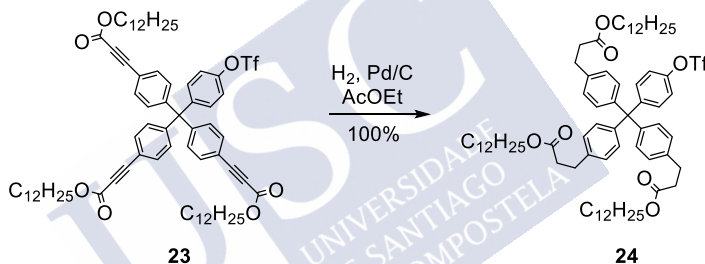
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.24 (2H, d, *J*= 9.0 Hz, Ar_{Tf}), 7.10 (2H, d, *J*= 9.0 Hz, Ar_{Tf}), 7.03 (12H, *AB*, *J*= 8.7 Hz), 4.12 (6H, q, *J*= 7.1 Hz, OCH₂),

2.92 (6H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.61 (6H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 1.22 (9H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.82 (C), 147.82 (C), 147.34 (C), 143.89 (C), 138.33 (C), 132.63 (CH), 132.65 (CH), 130.98 (CH), 127.46 (CH), 127.17 (C), 121.12 (C, Tf), 119.98 (CH), 116.02 (C, Tf), 63.58 (C), 60.33 (CH₂), 35.55 (CH₂), 30.23 (CH₂), 14.11 (CH₃).

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 877.2 [MAG]⁺.

2.11. 4-(tris(4-(3-Dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (24)



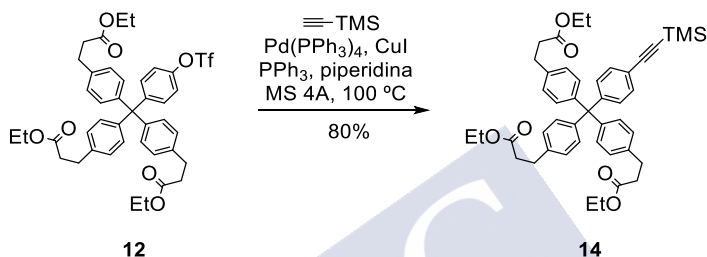
En un balón de matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **23** (0.450 g, 0.382 mmol, 1 eq en AcOEt (20 ml) y luego se le añadió Pd/C (75 mg, 15%) bajo argón. La mezcla se purgó con H₂ y se dejó agitando en atmosfera de H₂ (a presión de globo) durante 30 minutos. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró, para obtener el compuesto **24** [0.453 g, 0.382 mmol, 76%, Rf= 0.2 (2% AcOEt/hexanos), aceite transparente].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.23 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar_{Tf}), 7.10 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar_{Tf}), 7.03 (12H, AB, $J = 8.6$ Hz, Ar), 4.04 (6H, t, $J = 6.7$ Hz, OCH₂), 2.90 (6H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂), 2.57 (6H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂), 1.57 (6H, m, CH₂), 1.24 (54H, m, CH₂), 0.83 (9H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.81 (C), 147.46 (C), 147.35 (C), 143.88 (C), 138.38 (C), 132.63 (CH), 130.81 (CH), 127.38 (CH), 121.11 (C,

Tf), 119.91 (C), 116.01 (C, Tf), 64.52 (CH₂), 63.59 (C), 35.49 (CH₂), 31.75 (CH₂), 30.21 (CH₂), 29.47 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.36 (CH₂), 29.18 (CH₂), 29.08 (CH₂), 28.46 (CH₂), 25.75 (CH₂), 22.52 (CH₂), 13.94 (CH₃).

2.12. Trimetil((2-(4-*tris*(4-(3-etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-fenil)etnil)silano (14)



En un tubo sellado se disolvieron el compuesto **12** (0.410 g, 0.533 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (0.061 g, 0.053 mmol, 0.01 eq), CuI (0.010 g, 0.053 mmol, 0.01 eq), PPh₃ (0.012 g, 0.107 mmol, 0.2 eq) en piperidina (10 ml), en presencia de tamices moleculares 4Å, bajo atmosfera de argón y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se dejó llegar a t.a., se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml).

La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (3×20 ml). La fase orgánica se secó, filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 2×15 cm, 8% EtOAc/ hexanos) para obtener **14** [0.398 g, 0.518 mmol, 80%, R_f= 0.35 (20% EtOAc/hexanos), aceite amarillo].

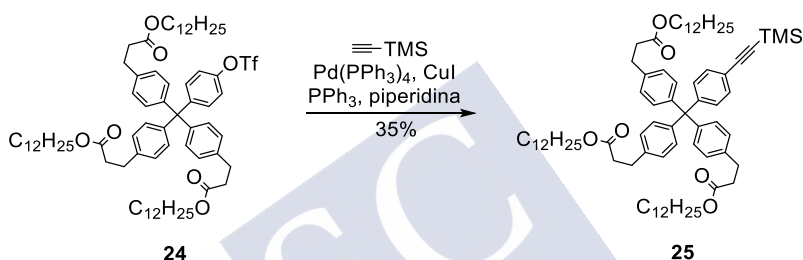
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.33 (2H, d, *J*=8.5 Hz, Ar), 7.12 (2H, d, *J*=8.5 Hz, Ar), 7.06 (12H, s, Ar), 4.12 (6H, q, *J*= 7.2 Hz, OCH₂), 2.91 (6H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 2.61 (6H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 1.22 (9H, t, *J*= 7.2 Hz, CH₃), 0.23 (9H, s, CH₃(TMS)).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.83 (C) 147.45 (C), 144.22 (C), 138.00 (C), 130.86 (CH), 130.71 (CH), 127.27 (CH), 120.27 (C), 104.82 (C), 94.00

(C), 63.86 (C), 60.27 (CH₂), 35.56 (CH₂), 30.23 (CH₂), 14.09 (CH₃), -0.16 (CH₃-TMS).

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 825.5 [MAG]⁺, 907.4 [MK-TMS+ditranol]⁺.

2.13. Trimetil((2-(4-*tris*(4-(3-dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-fenil)etinil)silano (25)



En un tubo sellado se disolvió el compuesto **24** (0.600 g, 0.504 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (0.058 g, 0.050 mmol, 0.1 eq), CuI (0.010 g, 0.050 mmol, 0.1 eq) y PPh₃ (0.026 g, 0.101 mmol, 0.2 eq) en piperidina (10 ml) bajo atmósfera inerte. Luego se añadió trimetilsililacetileno (0.425 ml, 3.024 mmol, 6 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se dejó enfriar a t.a., se concentró y el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (3×20 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró.

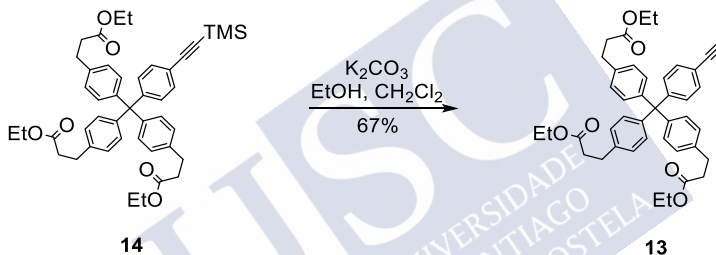
El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 13×3 cm, 2% AcOEt/hexanos) para obtener el compuesto **25** [0.206 g, 0.177 mmol, 35 %, R_f= 0.45 (8% AcOEt/hexanos), aceite transparente].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.30 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.09 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.03 (12H, s, Ar), 4.04 (6H, t, *J* = 6.7 Hz, OCH₂), 2.89 (6H, t, *J* = 7.9 Hz, CH₂), 2.58 (6H, t, *J* = 7.9 Hz, CH₂), 1.57 (6H, m, CH₂), 1.23 (54H, m, CH₂), 0.83 (9H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃) 0.20 (9H, s, CH₃ (TMS)).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.85 (C), 147.46 (C), 144.24 (C), 138.06 (C), 130.89 (CH), 130.72 (CH), 127.21 (CH), 120.37 (C), 104.87 (C), 93.96 (C), 64.49 (CH₂), 63.90 (C), 35.54 (CH₂), 31.75 (CH₂), 30.24 (CH₂), 29.47 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.36 (CH₂), 29.17 (CH₂), 29.08 (CH₂), 28.46 (CH₂), 25.75 (CH₂), 22.52 (CH₂), 13.94 (CH₃), -0.20 (CH₃ (TMS)).

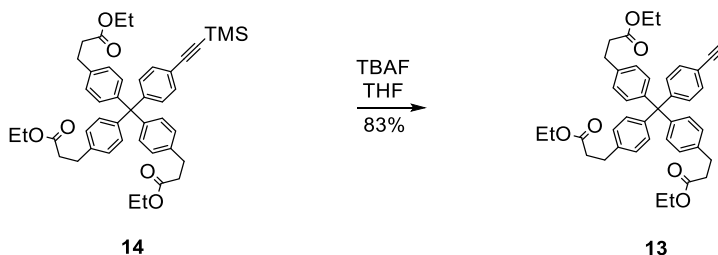
MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 1279 [M_{AgK}]⁺, 1326.9 [M_{K-TMS}+ ditanol]⁺.

2.14. 4-(*tris*(4-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil)etilino (13)



Método 1:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvieron el compuesto **14** (0.280 g, 0.391 mmol, 1 eq) y K₂CO₃ (0.070 g, 0.508 mmol, 1.3 eq) en diclorometano (2 ml) y etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 15 horas. A continuación, se concentró, el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó en embudo de decantación con una disolución saturada de NH₄Cl (3×20 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 2×10 cm, 10% EtOAc/ hexanos) para obtener **13** [0.165 g, 0.256 mmol, 67%, R_f= 0.24 (20% EtOAc/hexanos), aceite transparente].



Método 2:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **14** (0.259 g, 0.362 mmol, 1 eq) en THF seco (10 ml), se añadió TBAF (1.45 ml, 1M, 4 eq) y la mezcla se agitó bajo atmosfera de argón durante 30 minutos. Se concentró y el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró.

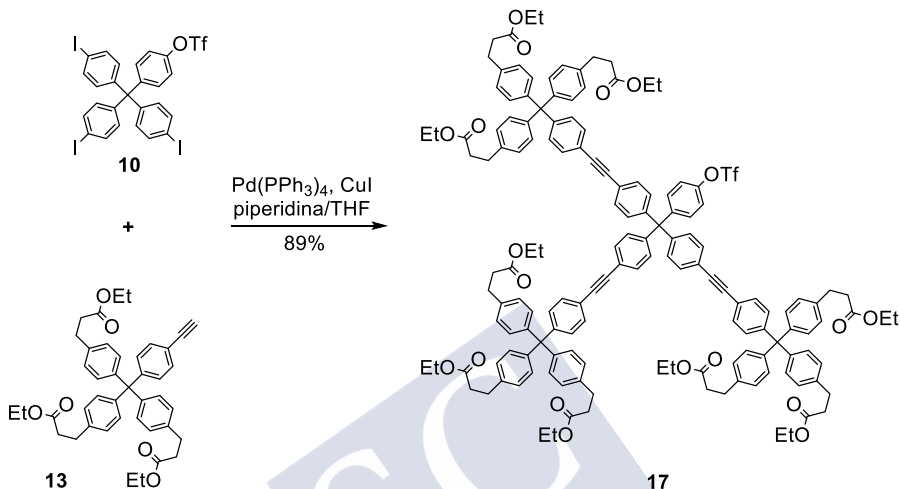
El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 2×10 cm, 15% EtOAc/ hexanos) para obtener **13** que se usó de inmediato en la siguiente reacción [0.194 g, 0.301 mmol, 83%, R_f = 0.24 (20% EtOAc/hexanos), aceite transparente].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.35 (2H, d, J =8.5 Hz, Ar), 7.15 (2H, d, J =8.5 Hz, Ar), 7.07 (12H, s, Ar), 4.12 (6H, q, J = 7.2 Hz, CH_2), 3.03 (1H, s, CH), 2.91 (6H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 2.61 (6H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 1.22 (9H, t, J = 7.1 Hz, CH_3).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.83 (C) 147.80 (C), 144.19 (C), 138.06 (C), 131.08 (CH), 130.87 (CH), 130.81 (CH) 127.31 (CH), 119.34 (C), 83.41 (C), 76.94 (C), 63.88 (C), 60.26 (CH_2), 35.55 (CH_2), 30.23 (CH_2), 14.09 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF] $^+$, m/z): 825.5 [MK] $^+$, 907.4 [MK +ditranol] $^+$.

2.16. 4-(tris(4-(4-(tris(4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (17)



En un tubo sellado se añadieron los compuestos **10** (0.160 g, 0.189 mmol, 1 eq, impurificado con el compuesto análogo parcialmente metilado en un anillo aromático) y **13** (0.438 g, 0.68 mmol, 3.6 eq, impurificado con el compuesto análogo parcialmente metilado en un anillo aromático), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.066 g, 0.057 mmol, 0.3 eq) y CuI (0.011 g, 0.057 mmol, 0.2 eq) y la mezcla se disolvió en THF (20 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió piperidina (0.5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 17 horas. Se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), la disolución resultante se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20 ml) y la fase orgánica se secó, filtró y concentró.

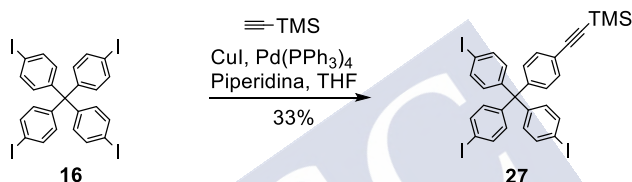
El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 2×15 cm, 45% EtOAc/ hexanos) para obtener **17**, contaminado por análogos parcialmente metilados [0.084 mg, 0.029 mmol, 89%, R_f = 0.33 (40% EtOAc/hexanos), sólido amarillo].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.36 (14H, m, Ar), 7.06 (50H, m, Ar), 4.09 (18H, q, J = 7.1 Hz, CH_2), 2.81 (18H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 2.88 (18H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 1.19 (27H, t, J = 7.1 Hz, CH_3).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.82, 147.34, 146.16, 145.33, 144.22, 138.02, 132.52, 130.86, 130.55, 127.27, 121.48, 120.98, 120.27, 63.86, 60.25, 35.54, 30.22, 14.06.

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 2503.8 [M⁺Ag], 2518.8 [MCH₂Ag]⁺, 2532.8 [MC₂H₄Ag]⁺.

2.17. Trimetil((4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)etinil)silano (27)¹⁹



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se añadió el tetrayoduro **16** (1 g, 1.21 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (0.012 g, 0.014 mmol, 0.01 eq), CuI (0.005 g, 0.024 mmol, 0.02 eq) y THF (100 ml) y se calentó a reflujo hasta obtener una disolución homogénea. Luego se dejó llegar a t.a. y le añadió piperidina (1.6 ml, 15.73 mmol, 13 eq) y trimetilsililacetileno (0.12 ml, 0.788 mmol, 0.65 eq) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se le añadió CHCl₃ (50 ml) y se calentó a reflujo durante 6 horas, se dejó llegar a t.a., se filtró a vacío y se concentró.

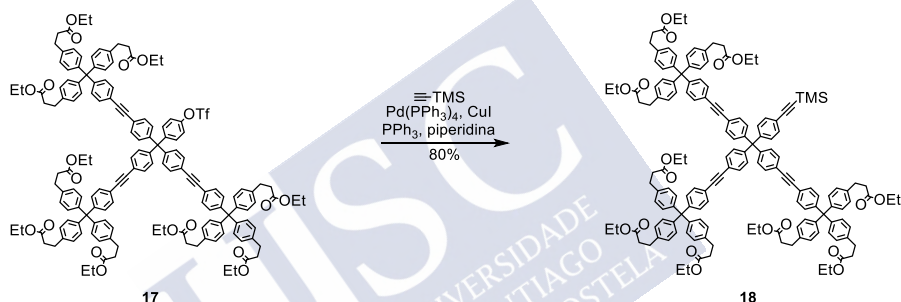
El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4×12 cm, 100% hexanos) para obtener **27** [0.316 g, 0.398 mmol, 33%, R_f= 0.57 (hexanos), sólido blanco].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.58 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar_I), 7.37 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar), 7.09 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar), 6.89 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar_I), 0.25 (9H, s, CH₃-TMS).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 145.43 (C) 145.03 (C), 136.90 (CH), 132.56 (CH), 131.43 (CH), 130.37 (CH), 121.25 (C), 104.35 (C), 94.90 (C), 92.32 (C), 64.07 (C) 0.09 (CH₃).

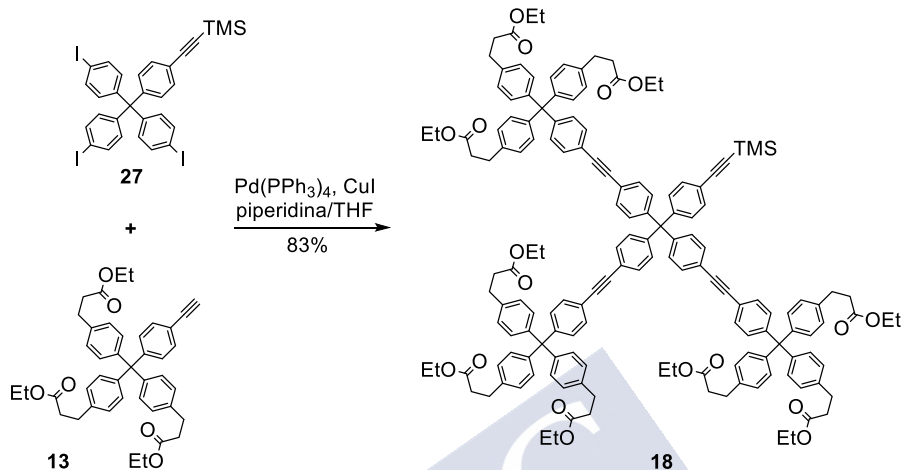
2.18. Trimetil(4-(*tris*(4-(4-(*tris*(4-(3-etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)feniletinil)silano (**18**)

Método 1:



En un tubo sellado se añadieron el compuesto **17** (0.205 g, 0.086 mmol, 1 eq, contaminado con análogos parcialmente metilados), Pd(PPh₃)₄ (0.010 g, 0.009 mmol, 0.1 eq), CuI (0.002 g, 0.009 mmol, 0.1 eq) y PPh₃ (0.005 g, 0.017 mmol, 0.2 eq) y se disolvieron en piperidina (20 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió trimetilsililacetileno (0.07 ml, 0.516 mmol, 6 eq) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se dejó llegar a t.a., se concentró y se disolvió en AcOEt (20 ml). La disolución resultante se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (2x20 ml) y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1.5×15 cm, 40% AcOEt/hexanos) para obtener **18** contaminado con análogos parcialmente metilados [0.161 mg, 0.069 mmol, 80%, R_f= 0.38 (40% AcOEt/hexanos), sólido amarillo].

Método 2:

En un tubo sellado se añadieron el compuesto **27** (0.110 g, 0.138 mmol, 1 eq), **13** (0.320 g, 0.497 mmol, 3.6 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.065 g, 0.056 mmol, 0.4 eq), CuI (0.011 g, 0.056 mmol, 0.4 eq), piperidina (0.020 ml, 2.07 mmol, 15 eq) y THF (25 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 17 horas, se dejó llegar a t.a., se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml). La disolución resultante se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3x20 ml) y la fase orgánica se secó, filtró y concentró.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 2x15 cm, 40% AcOEt /hexanos) para obtener **18** [0.267 mg, 0.114mmol, 83%, R_f = 0.38 (40% AcOEt /hexanos), sólido amarillo].

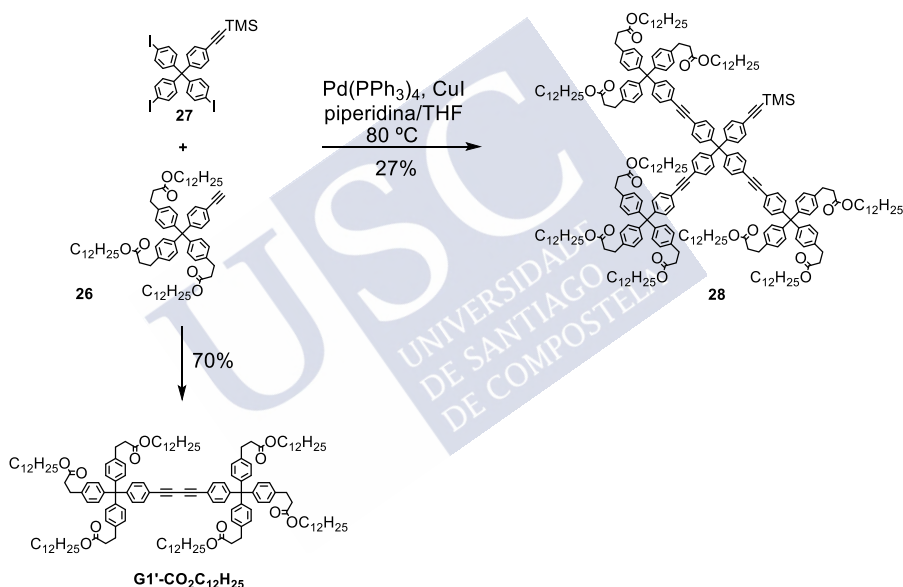
RMN- ^1H (CDCl_3 , 63 MHz): 7.36 (14H, m, Ar), 7.13 (14H, m, Ar), 7.05 (36H, s, Ar), 4.10 (18H, q, J = 7.1 Hz, OCH_2), 2.89 (18H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 2.59 (18H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 1.20 (27H, t, J = 7.1 Hz, CH_3), 0.21 (9H, s, $\text{CH}_3(\text{TMS})$).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.87 (C), 147.32 (C), 145.99 (C), 145.65 (C), 144.27 (C), 138.04 (C), 131.30 (CH), 130.90 (CH), 130.58 (CH), 127.27 (CH), 121.20 (C), 120.98 (C), 120.39 (C), 104.49 (C), 94.61 (C), 89.53 (C),

88.78 (C), 64.67 (C), 63.91 (C), 60.30 (CH₂), 35.59 (CH₂), 30.27 (CH₂), 14.12 (CH₃), -0.16 (CH₃-TMS).

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 2380.9 [MK]⁺, 2452.9 [MAG]⁺, 2533 [MK-TMS+ditanol]⁺.

2.19. Trimetil(4-(*tris*(4-(4-(*tris*(4-(3-dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)-feniletinil)silano (**28**) y dendrímero G1'-CO₂Et



En un tubo sellado se disolvieron el compuesto **27** (0.066 g, 0.083 mmol, 1 eq), el compuesto **26** (0.370 g, 0.349 mmol, 4 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.040g, 0.035, 0.4 eq) y CuI (0.007 g, 0.035 mmol, 0.4 eq) en THF (10 ml), bajo atmósfera de argón. Se añadió piperidina (0.15 ml, 1.131 mmol, 15 eq) y se calentó a 80°C durante 14 horas. La mezcla se dejó llegar a t.a. y se concentró. El residuo se disolvió en AcOEt (20 ml), se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20 ml) y la fase orgánica se secó, filtró y concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 8×3 cm, 8% AcOEt/hexanos) para obtener **28** [0.082 g, 0.023 mmol, 27%, Rf= 0.15 (10% AcOEt/Hexanos), aceite amarillo] y **G1'-CO₂Et** [0.260 g, 0.122 mmol, 70%, Rf= 0.20 (10% AcOEt/Hexanos), aceite amarillo]

Compuesto 28

RMN-¹H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.37 (14H, m, Ar), 7.13 (14H, m, Ar), 7.05 (36H, s, Ar), 4.05 (18H, t, J = 6.7 Hz, OCH_2), 2.90 (18H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 2.60 (18H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 1.57 (18H, m, CH_2), 1.23 (162H, m, CH_2), 0.83 (27H, t, J = 6.5 Hz, CH_3), 0.20 (9H, s, CH_3 (TMS)).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.86 (C), 147.32 (C), 145.65 (C), 144.28 (C), 138.09 (C), 131.27 (CH), 130.92 (CH), 130.69 (CH), 130.56 (CH), 127.25 (CH), 121.28 (C), 121.04 (C), 120.45 (C), 104.51 (C), 94.56 (C), 89.54 (C), 88.78 (C), 64.49 (CH_2), 63.93 (C), 35.55 (CH_2), 31.76 (CH_2), 30.27 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.43 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.19 (CH_2), 29.09 (CH_2), 28.48 (CH_2), 25.77 (CH_2), 22.53 (CH_2), 13.97 (CH_3), -0.21 (CH_3 (TMS)).

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 3750.3 [M_{Ag}K]⁺.

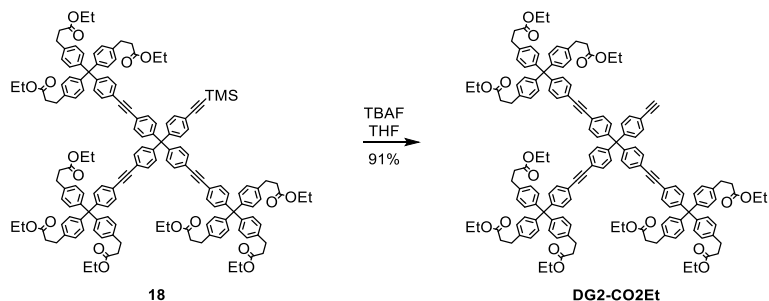
Dendrímero G1'-CO₂Et

RMN-¹H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.36 (4H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.13 (4H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.04 (24H, s, Ar), 4.04 (12H, t, J = 6.7 Hz, OCH_2), 2.90 (12H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 2.59 (12H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 1.58 (12H, m, CH_2), 1.25 (108H, m, CH_2), 0.84 (18H, t, J = 7.1 Hz, CH_3).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.83 (C), 148.31 (C), 144.09 (C), 138.16 (C), 131.42 (CH), 130.88 (CH), 127.29 (CH), 119.11 (C), 81.33 (C), 73.88 (C), 64.49 (CH_2), 63.98 (C), 35.52 (CH_2), 31.76 (CH_2), 30.25 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.42 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.19 (CH_2), 29.09 (CH_2), 28.47 (CH_2), 25.76 (CH_2), 22.53 (CH_2), 13.95 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 2237.6 [M_{Ag}]⁺.

2.20. 4-(tris(4-(4-(tris(4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)-feniletinil)fenil)metil)feniletino (DG2-CO₂Et)



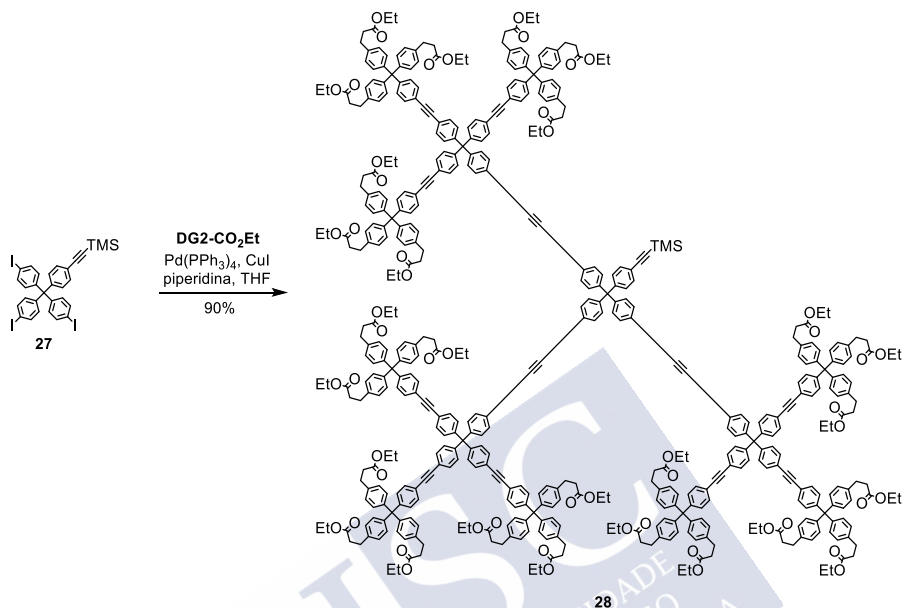
En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de septum para la entrada de argón se disolvió el compuesto **18** (0.260 g, 0.111 mmol, 1 eq) en THF (10 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.45 ml, 1 M en THF, 4 eq) y se dejó con agitación a t.a. durante 30 minutos. Se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (3x20 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 2×10 cm, 40% AcOEt/hexanos) para obtener **DG2-CO₂Et** que se usó de inmediato en la siguiente reacción [0.230 mg, 0.101mmol, 91%, R_f= 0.33 (40% AcOEt/hexanos), sólido amarillo].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.37 (14H, m, Ar), 7.13 (14H, d, *J*=7.7 Hz, Ar), 7.05 (36H, s, Ar), 4.10 (18H, q, *J*= 7.1 Hz, OCH₂), 3.04 (1H, s, CH), 2.89 (18H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 2.59 (18H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 1.20 (27H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.88 (C) 147.43 (C), 146.36 (C), 145.60 (C), 144.27 (C), 138.03 (C), 131.49 (CH), 130.90 (CH), 130.58 (CH), 127.32 (CH), 121.23 (C), 121.37 (C), 119.98 (C), 89.55 (C), 88.75 (C), 83.13 (C), 76.41 (C), 64.67 (C), 63.90 (C), 60.31 (CH₂), 35.59 (CH₂), 30.26 (CH₂), 14.13 (CH₃).

2.21. Dendrón protegido 28



En un tubo sellado se añadieron el compuesto **27** (0.024 g, 0.031 mmol, 1 eq), **DG2-CO₂Et** (0.255 g, 0.112 mmol, 3.6 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.017 g, 0.012 mmol, 0.4 eq), CuI (0.003 g, 0.012 mmol, 0.4 eq), piperidina (0.005 ml, 0.467 mmol, 15 eq) y THF (10 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas bajo argón. Se dejó enfriar a t.a., se concentró a sequedad el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml). La disolución resultante se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20) y la fase orgánica se secó, se filtró y concentró.

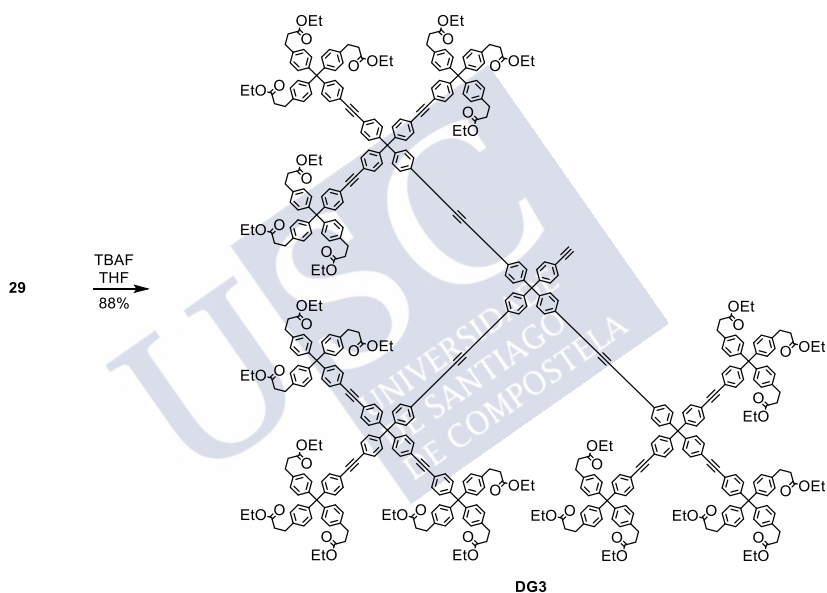
El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 2×15 cm, 15% $\text{EtOAc/CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener **29** [0.185 mg, 0.028 mmol, 90%, R_f = 0.2 (1:2:2 $\text{AcOEt/CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos), sólido amarillo].

RMN-¹H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.38 (50H, t, J = 8.9 Hz, Ar), 7.15 (50H, d, J = 9.7 Hz, Ar), 7.06 (108H, s, Ar), 4.10 (54H, q, J = 7.1 Hz, CH_2), 2.90 (54H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 2.59 (54H, t, J = 7.8 Hz, CH_2), 1.20 (81H, t, J = 7.1 Hz, CH_3), 0.25 (9H, s, $\text{CH}_3(\text{TMS})$).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.85 (C), 147.32 (C), 145.70(C), 144.27 (C), 138.03 (C), 130.90 (CH), 130.72 (CH), 130.57 (CH), 127.31 (CH), 121.20 (C), 120.39(C), 89.53 (C), 88.79 (C), 64.68 (C), 63.90 (C), 60.28 (CH_2), 35.57 (CH_2), 30.25 (CH_2), 14.10 (CH_3), -0.16 (CH_3 -TMS).

MS ([MALDI-TOF] $^+$, m/z): 7336 [MK-TMS+ditranol] $^+$.

2.22. Dendrón DG3



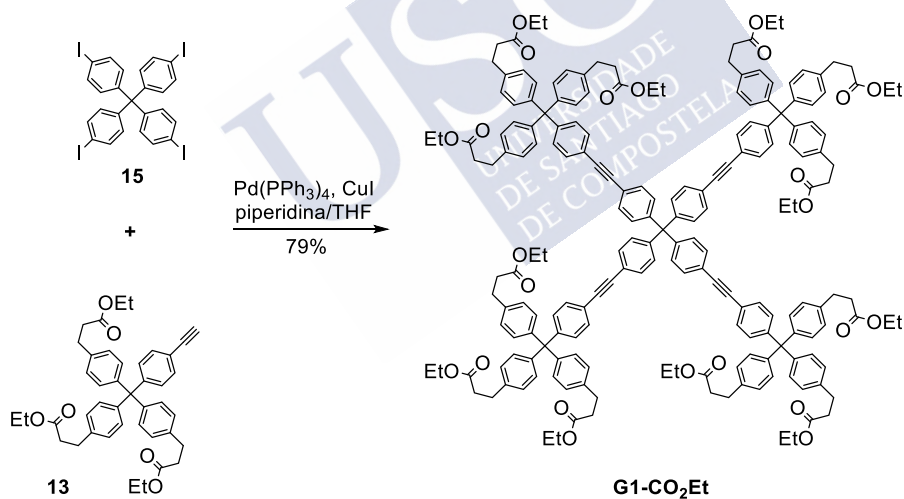
En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de septum para la entrada de argón se disolvió el compuesto **29** (0.175 g, 0.024 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.036 ml, 1 M en THF, 1.5 eq) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20). La fase orgánica se secó, filtró y concentró.

El crudo residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 2×10 cm, 15% EtOAc/ CH_2Cl_2) para obtener **DG3** [0.150 mg, 0.021 mmol, 88%, $R_f = 0.2$ (1:2:2 AcOEt/ CH_2Cl_2 /hexanos), sólido amarillo].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.41 (50H, m, Ar), 7.15 (50H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.09 (108H, s, Ar), 4.13 (54H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.09 (1H, s, CH), 2.93 (54H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 2.62 (54H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 1.23 (81H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.86 (C), 147.33 (C), 145.71 (C), 144.27 (C), 138.04 (C), 130.90 (CH), 130.72 (CH), 130.58 (CH), 127.32 (CH), 121.20 (C), 120.39 (C), 89.54 (C), 88.79 (C), 64.69 (C), 63.90 (C), 60.29 (CH_2), 35.58 (CH_2), 30.25 (CH_2), 14.12 (CH_3).

2.23. Dendrímico G1- CO_2Et



En un tubo sellado se añadió el tetrayoduro **15** (0.027 g, 0.033 mmol, 1 eq), el compuesto **13** (0.107 g, 0.166 mmol, 5 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.06 g, 0.013 mmol, 0.4 eq) y CuI (0.003 g, 0.013 mmol, 0.4 eq) y se disolvieron en THF (5 ml). Se añadió piperidina (0.05 ml) bajo atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 horas. A continuación, se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml). La disolución resultante se lavó con una

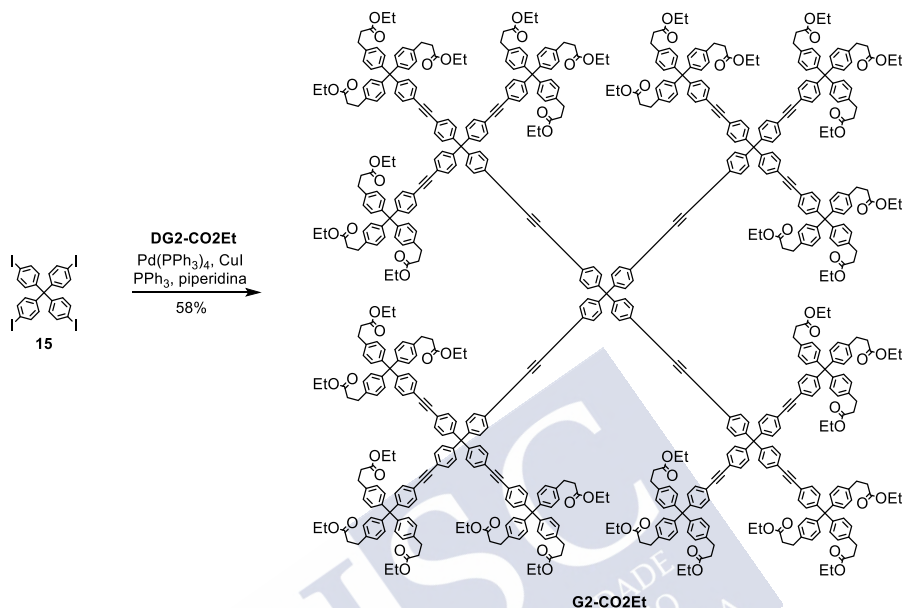
disolución saturada de NH_4Cl (3×20 ml) y la fase orgánica se secó, filtro y concentró.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 1.5×15 cm, 50% EtOAc/ hexanos) para obtener **G1-CO₂Et** como un sólido amarillo (0.084 mg, 0.029 mmol, 89%). El compuesto se precipitó de CH_2Cl_2 /hexanos, para obtener **G1-CO₂Et** [0.075 g, 0.026 mmol, 79%, **G1-CO₂Et** sólido beige].

RMN-¹H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.40 (16H, m, Ar), 7.18 (16H, m, Ar), 7.08 (48H, s, Ar), 4.13 (24H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 2.92 (24H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 2.62 (24H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 1.23 (36H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.84 (C), 147.31 (C), 145.70 (C), 144.27 (C), 138.03 (C), 130.89 (CH), 130.71 (CH), 130.56 (CH), 127.30 (CH), 121.21 (C), 120.40 (C), 89.52 (C), 88.79 (C), 64.67 (C), 63.90 (C), 60.27 (CH_2), 35.57 (CH_2), 30.25 (CH_2), 14.09 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF]⁺, m/z): 2999.5 [MAG]⁺, 543.2 [$\text{M-C}_{159}\text{H}_{149}\text{O}_{18}$]⁺.

2.24. Síntesis de G2-CO₂Et

En un tubo sellado se añadió el tetrayoduro **16** (0.013 g, 0.016 mmol, 1 eq), el compuesto **DG2-CO₂Et** (0.180 g, 0.079 mmol, 5 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.07 g, 0.006 mmol, 0.4 eq) y CuI (0.001 g, 0.006 mmol, 0.4 eq) y se disolvieron en THF (10 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió piperidina (0.1 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 44 horas. Se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), la disolución resultante se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (3×20 ml) y la fase orgánica se secó, filtró y concentró.

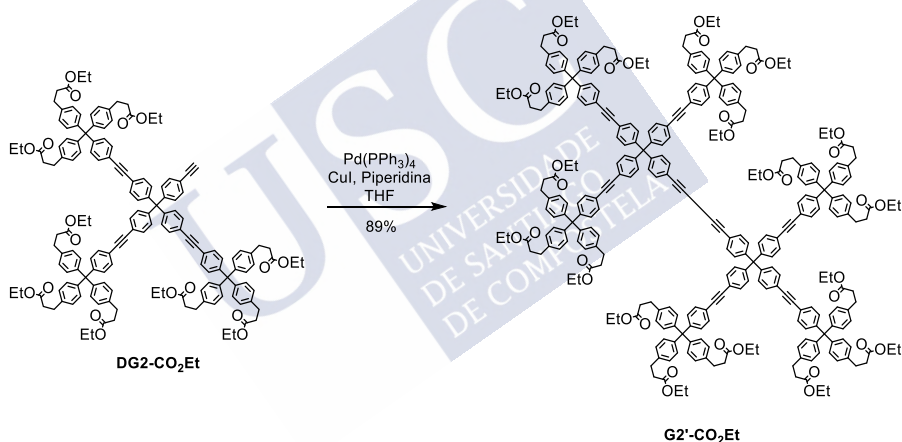
El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 1.5×15 cm, 2% THF/ CH_2Cl_2) para obtener **G2-CO₂Et** [0.120 mg, 0.013 mmol, 81%, sólido amarillo] como un compuesto puro por RMN. A continuación, se purificó por cromatografía SEC preparativa en columna (BioBeads S-X1, Bio-Rad, eluyente: THF), seguido de precipitación en CH_2Cl_2 /hexanos, para obtener **G2-CO₂Et** [0.087 g, 0.009 mmol, 58%, Rf= 0.15 (2% THF/ CH_2Cl_2), sólido blanco].

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.38 (64H, m, Ar), 7.17 (64H, m, Ar), 7.06 (144H, s, Ar), 4.11 (72H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.90 (72H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 2.60 (72H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 1.20 (108H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.83 (C), 147.32 (C), 145.72 (C), 144.28 (C), 138.04 (C), 130.90 (CH), 130.71 (CH), 130.57 (CH), 127.30 (CH), 121.22 (C), 120.40 (C), 89.54 (C), 88.79 (C), 64.67 (C), 63.91 (C), 60.26 (CH₂), 35.56 (CH₂), 30.25 (CH₂), 14.10 (CH₃).

MS ([MALDI-TOF]⁺, *m/z*): 9424.5 [MNa]⁺.

2.25. Dendrímero G2'-CO₂Et



En un matraz de fondo redondo se disolvieron el compuesto **DG2-CO₂Et** (0.090 g, 0.04 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (0.009 g, 0.008 mmol, 0.2 eq, y CuI (0.015 g, 0.08 mmol, 2 eq) en THF (15 ml) y se añadió piperidina (0.06 ml, 0.6 mmol, 15 eq). La mezcla se mantuvo en agitación abierta al aire durante 3 días a t.a. Pasado este tiempo, se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (3×20 ml). La fase orgánica se secó, filtró y concentró.

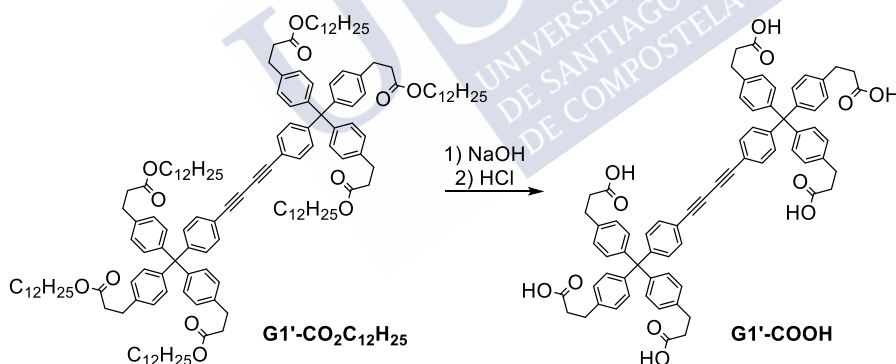
El crudo residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 8×3 cm, 10% $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener **G2'-CO₂Et** [0.081 g, 0.017 mmol, 81%, sólido amarillo].

RMN-¹H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.37 (28H, m, Ar), 7.13 (28H, m, Ar), 7.06 (72 H, m, Ar), 4.10 (36H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 2.89 (36H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 2.59 (36H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 1.20 (54H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.94 (C), 147.45 (C), 147.00 (C), 145.60 (C), 144.38 (C), 138.5 (C), 131.95 (CH), 131.06 (CH), 131.01 (CH), 130.97 (CH), 130.78 (CH), 130.67 (CH), 127.40 (CH), 121.43 (C), 120.50 (C), 119.78 (C), 89.71 (C), 88.94 (C), 81.32 (C), 74.26 (C), 64.67 (C), 64.02 (C), 60.37 (CH_2), 35.68 (CH_2), 30.36 (CH_2), 14.19 (CH_3).

MS ($[\text{MALDI-TOF}]^+$, m/z): 4655 $[\text{MNa} + \text{H}_2\text{O} + \text{THF}]^+$.

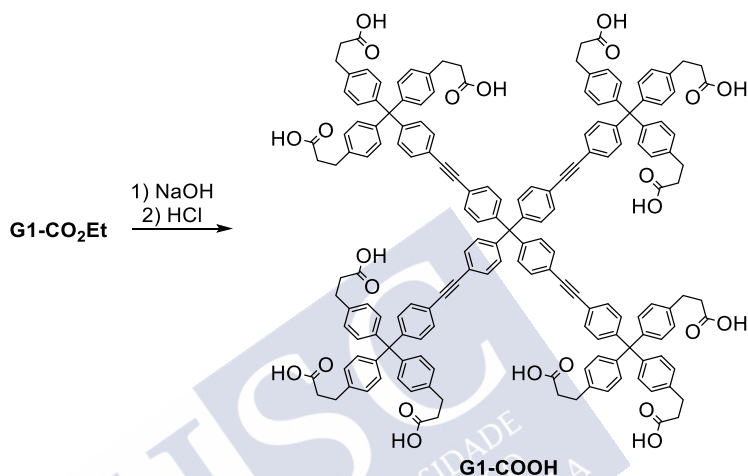
2.26. Dendrímero G1'-COOH



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió el compuesto **G1'-CO₂C₁₂H₂₅** (0.049 g, 0.023 mmol) en THF (3 ml), se añadió una disolución de NaOH (10%, 6 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. A continuación, se eliminó el THF en el rotavapor y la fase acuosa resultante se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). Sobre la fase acuosa se añadió gota a gota HCl (37%) hasta la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se filtró,

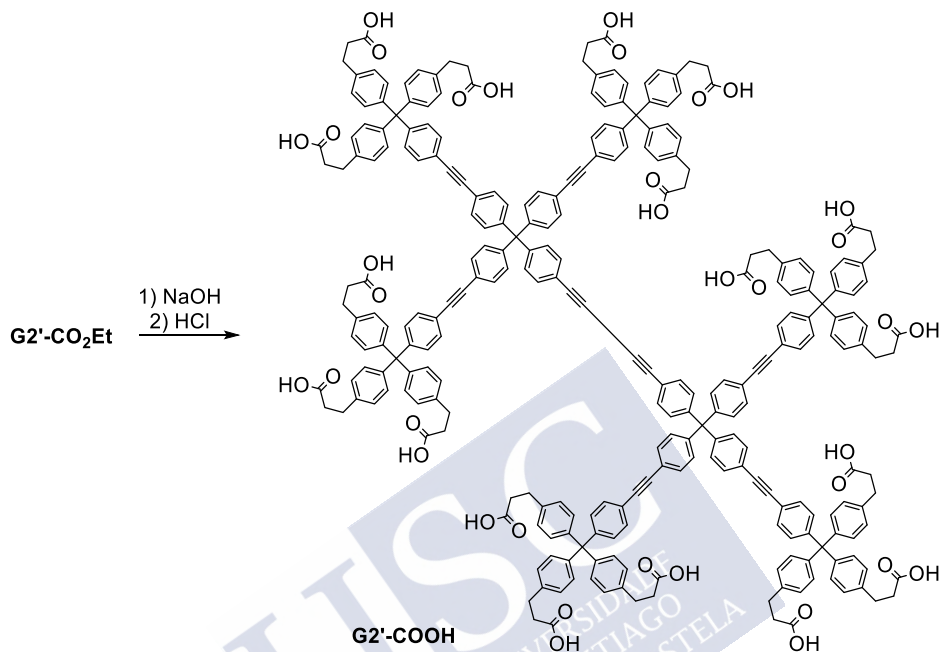
lavando con agua acidificada con HCl a pH 2, se disolvió en THF y se purificó por SEC preparativa en columna (5x100 cm, BioBeads S-X1, THF).

2. 27. Dendrúmero G1-COOH



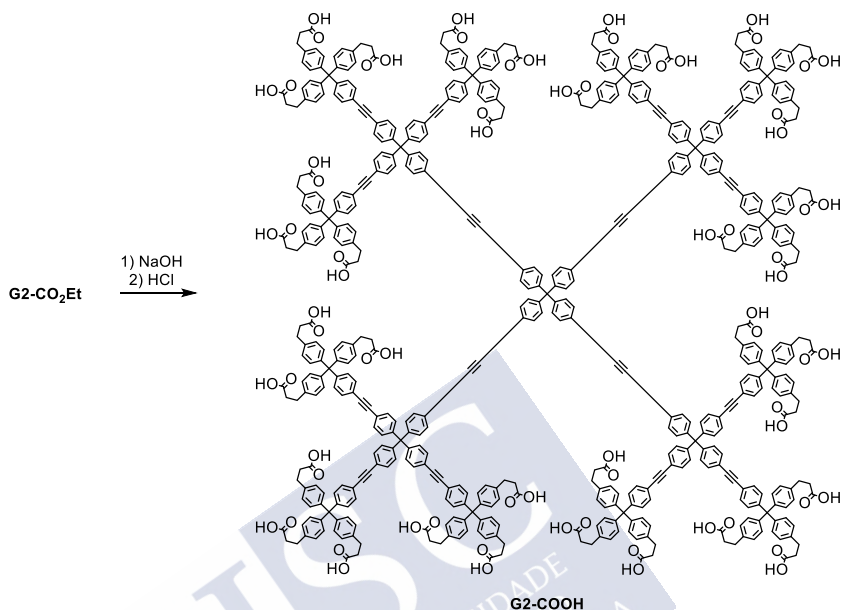
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió el compuesto **G1-CO₂Et** (0.038 g, 0.013 mmol) en THF (3 ml), se añadió una disolución de NaOH (10%, 6 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. A continuación, se eliminó el THF en el rotavapor y la fase acuosa resultante se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml). Sobre la fase acuosa se añadió gota a gota HCl (37%) hasta la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se filtró, lavando con agua acidificada con HCl a pH 2, se disolvió en THF y se purificó por SEC preparativa en columna (5x100 cm, BioBeads S-X1, THF).

2. 28. Dendrímtero G2'-COOH



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió **G2'-CO₂Et** (0.028 g, 0.006 mmol) en THF (3 ml), se añadió una disolución de NaOH (10%, 6 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. A continuación, se eliminó el THF en el rotavapor y la fase acuosa resultante se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml). Sobre la fase acuosa se añadió gota a gota HCl (37%) hasta la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se filtró, lavando con agua acidificada con HCl a pH 2, se disolvió en THF y se purificó por SEC preparativa en columna (5x100 cm, BioBeads S-X1, THF).

2.29. Dendrímtero G2-COOH.



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió el compuesto **G2'-CO₂Et** (0.040 g, 0.004 mmol) en THF (3 ml), se añadió una disolución de NaOH (10%, 6 ml) y se calentó a reflujo durante 48 horas. A continuación, se eliminó el THF en el rotavapor y la fase acuosa resultante se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml). Sobre la fase acuosa se añadió gota a gota HCl (37%) hasta la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se filtró, lavando con agua acidificada con HCl a pH 2, se disolvió en THF y se purificó por SEC preparativa en columna (5x100 cm, BioBeads S-X1, THF).

2.30. Cálculo de rendimientos cuánticos

Para calcular los rendimientos cuánticos de fluorescencia se utilizó el método comparativo.¹³³ Se prepararon varias disoluciones diluidas de patrón (sulfato de quinina) y de cada muestra, con absorbancias

¹³³ A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst* **1983**, *108*, 1067-1071.

comprendidas en el rango 0.005-0.1 y se midieron sus absorbancias a 320 nm, así como su intensidad integrada de fluorescencia excitando la muestra a dicha longitud de onda. La intensidad integrada de fluorescencia se calculó como el área bajo la curva de fluorescencia. En cada muestra se representaron las intensidades de fluorescencia integradas frente a la absorbancia y los valores se ajustaron a una recta pasando por el origen. Los disolventes empleados fueron una disolución acuosa de ácido sulfúrico 0.5 M para el sulfato de quinina, CH_2Cl_2 para **G1-CO₂Et** y **G2-CO₂Et** y disolución acuosa de para las sales sódicas de **G1-CO₂H** y **G2-CO₂H**. Las sales sódicas se prepararon por reacción ácido-base, disolviendo el dendrímero en agua a la que se había añadido previamente la cantidad necesaria de una disolución de NaOH 1M (1 eq.)

Para calcular los rendimientos cuánticos (λ) se aplicó la fórmula:

$$\lambda_X = \lambda_S (\text{Grad}_X / \text{Grad}_S) (\lambda_X^2 / \lambda_S^2)$$

Donde X y S se refieren a la muestra y al sulfato de quinina (estándar), respectivamente, Grad representa la pendiente de la recta que ajusta la intensidad de fluorescencia integrada frente a la absorbancia y λ representa los índices de difracción de las disoluciones.

Los valores de referencia que se introdujeron en dicha ecuación fueron: rendimiento cuántico del sulfato de quinina en ácido sulfúrico 0.5 M: 0.55 (55 °C);¹³⁴ índice de difracción del ácido sulfúrico 0.5 M: 1.346;¹³⁵ índice de difracción del diclorometano: 1.4242, índice de refracción del agua: 1.33.

Las medidas se realizaron en una celda de cuarzo de 1.0 cm, manteniendo la absorbancia por debajo de 0.1 a 320 nm (longitud de onda de excitación) y valores superiores, para iluminar uniformemente la muestra, evitando el efecto de filtro interno. Como blanco para registrar los espectros

¹³⁴ A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213-2228.

¹³⁵ C. Redshaw, M. R. J. Elsegood, J. W. A. Frese, S. Ashby, Y. Chaoa, A. Mueller, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6627-6629.

de absorción se utilizó el disolvente. Los espectros de emisión se registraron a partir de una longitud de onda 5 nm superior a la longitud de onda de excitación para evitar la dispersión Rayleigh. El área bajo la curva de fluorescencia se calculó de forma aproximada sumando todos los valores de intensidad de fluorescencia entre las longitudes de onda deseadas, ya que los datos de intensidad de fluorescencia se registraron a incrementos de 1.0 nm. Se sustrajo el área bajo la curva del disolvente en el mismo intervalo de longitudes de onda. Las medidas de absorción óptica y sus referencias se tomaron con un ancho de banda de 2.0 nm, un intervalo de datos de 1.0 nm y una velocidad de barrido de 120 nm/min.

A continuación, se muestran los datos obtenidos para cada muestra (tabla 3) y el gráfico correspondiente, con el ajuste lineal pasando por el origen para cada compuesto (fig. 106).

SQ (series 1)		G1-CO ₂ Et (series 2)		G2-CO ₂ Et (series 3)		G1-CO ₂ Na (series 4)		G2-CO ₂ Na (series 5)	
A (320 nm)	Fluor. Integ.	A (320 nm)	Fluor. Integr	A (320 nm)	Fluor. Integ.	A (320 nm)	Fluor. Integ.	A (320 nm)	Fluor Integ
0,027	2068	0,016	1536	0,019	1567	0,018	427	0,028	509
0,045	2885	0,038	3137	0,038	3014	0,029	697	0,032	629
0,052	3968	0,054	4365	0,056	4340	0,036	936	0,038	572
0,066	4647	0,072	5635	0,076	5733	0,052	1473	0,049	797
0,076	5359	0,086	6462	0,092	6628	0,075	2117	0,070	1077

Tabla 3. Absorbancia a 320 nm e intensidad de fluorescencia integrada de sulfato de quinina (SC) G1-CO₂Et, G2-CO₂Et y G1-COONa, G2-COONa a diferentes concentraciones.

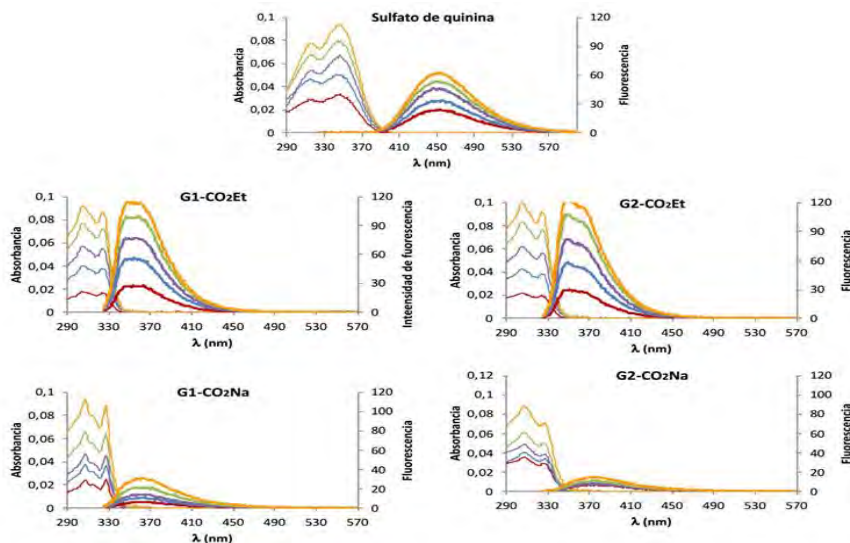


Figura 106. Espectros de absorción UV-visible y fluorescencia a diferentes concentraciones para sulfato de quinina (en H_2SO_4 5 M), **G1-CO₂Et** (en CH_2Cl_2), **G2-CO₂Et** (en CH_2Cl_2), carboxilato sódico de **G1-CO₂H** (en agua) y carboxilato sódico de **G2-CO₂H** (en agua).

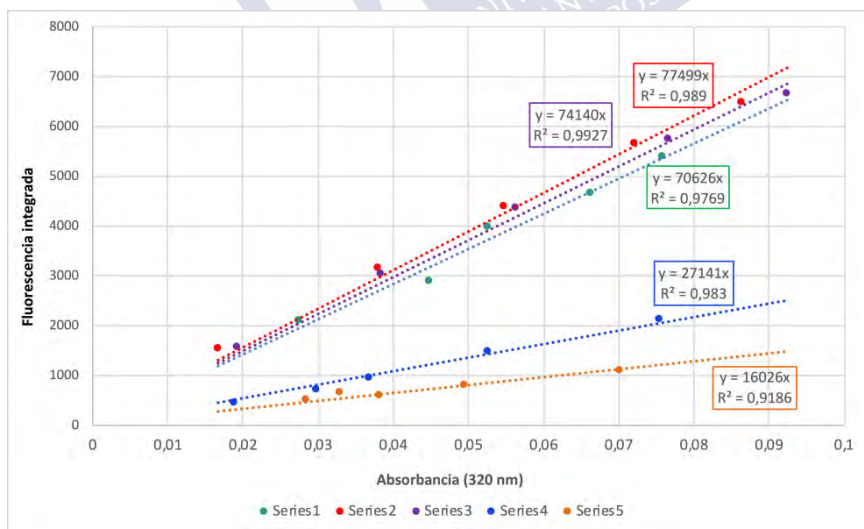


Figura 107. Relación entre la intensidad de fluorescencia integrada y la absorbancia a 320 nm para sulfato de quinina (SQ, *series 1*), **G1-CO₂Et** (*series 2*), **G2-**

CO₂Et (*series 3*), carboxilato sódico de **G1-CO₂H** (**G1-CO₂Na** *series 4*) y carboxilato sódico de **G2-CO₂H** (**G2-CO₂Na**, *series 5*) a diferentes concentraciones. Ajuste lineal.

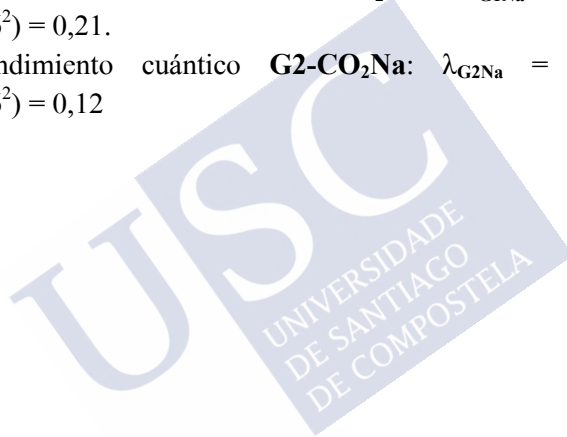
Con los datos obtenidos de la pendiente de las rectas de ajuste en las gráficas anteriores (fig. 107) se calcularon los valores de rendimiento cuántico para los diferentes dendrímeros:

Rendimiento cuántico **G1-CO₂Et**: $\lambda_{G1} = \lambda(77499/70626)(\lambda^2/1,346^2) = 0,68$.

Rendimiento cuántico **G2-CO₂Et**: $\lambda_{G2} = \lambda(74140/70626)(\lambda^2/1,346^2) = 0,65$

Rendimiento cuántico **G1-CO₂Na**: $\lambda_{G1Na} = \lambda(27141/70626)(1,33^2/1,346^2) = 0,21$.

Rendimiento cuántico **G2-CO₂Na**: $\lambda_{G2Na} = \lambda(16026/70626)(1,33^2/1,346^2) = 0,12$





CONCLUSIONES





En esta tesis se han sintetizado dendrímeros rígidos de primera y segunda generación basados en unidades de tetrafenilmetano con conectores etinilideno y carboxilatos de etilo en su periferia, lo que permite la posterior funcionalización de la superficie externa de las moléculas.

Se han desarrollado dos tipos de estructuras dendríticas con diferentes núcleos: dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano (**G1-CO₂Et** y **G2-CO₂Et**), los cuales presentan forma persistente de estrella para la primera generación y forma globular persistente con cavidades interiores bien definidas para la segunda generación, y dendrímeros con núcleo diacetileno (**G1-CO₂C₁₂H₂₅** y **G2-CO₂Et**) que presentan forma globular ovalada, con cavidades bien definidas para la segunda generación.

Los dendrímeros se han sintetizado de forma eficiente hasta la segunda generación mediante una estrategia convergente con un procedimiento iterativo de acoplamientos de Sonogashira seguidos de desprotección del punto focal para la síntesis de los dendrones. En la etapa final los dendrones se acoplaron al núcleo tetrayodado de nuevo mediante reacción de Sonogashira para **G1-CO₂Et** y **G2-CO₂Et** o se sometieron a una reacción de homodimerización tipo Glaser para obtener el otro tipo de dendrímeros, con núcleo diacetileno.

El dendrímero de tercera generación con núcleo tetrafenilmetano no se pudo sintetizar, debido al gran impedimento estérico que impidió el acoplamiento de Sonogashira de cuatro dendrones al núcleo. En su lugar, se obtuvieron productos de acoplamientos parciales y el dendrímero de tercera generación resultado de la homodimerización de Glaser del dendrón, que no se pudo aislar del medio de reacción.

La síntesis de dendrímeros con ésteres de dodecilo en la periferia resultó fallida por el impedimento estérico en los acoplamientos de Sonogashira para la síntesis de los dendrones/dendrímeros.

Los dendrímeros se hidrolizaron en medio básico dando lugar a los compuestos con múltiples ácidos carboxílicos terminales, los cuales fueron

solubles en agua en forma de carboxilatos sódicos, previa desprotonación con hidróxido sódico.

La caracterización de los dendrímeros se llevó a cabo mediante RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , espectrometría de masas y SEC. Los datos obtenidos indican que se obtuvieron como compuestos muy puros y monodispersos.

Los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano y ésteres terminales presentaron una intensa fluorescencia intrínseca con una banda de emisión estrecha en torno a 350-354 nm en diclorometano y rendimientos cuánticos superiores al 60%. Los análogos con carboxilatos sódicos en la periferia presentaron desplazamiento batocrómico y ensachamiento de la banda de emisión en agua, así como una disminución considerable del rendimiento cuántico de fluorescencia.





RESUMEN



INTRUDUCCIÓN

Los dendrímeros son materiales poliméricos con una estructura química bien definida, tamaño nanoscópico, poca polidispersidad y forma globular, que parten de un núcleo central y se van ramificando en capas regulares hacia el exterior. Esta arquitectura permite obtener dendrímeros con grupos funcionales expresados de forma multivalente en la periferia, lo que puede aumentar o disminuir las propiedades de interés, a esto se le conoce como “efecto dendrítico”.

Se han desarrollado dos métodos principales para la síntesis de dendrímeros. El método divergente que consiste en hacer crecer el dendrímero desde un núcleo multifuncional hacia la periferia por el acoplamiento de sucesivas unidades de ramificación. El método convergente sigue una estrategia opuesta ya que se hacen crecer las unidades de ramificación desde el exterior en forma de dendrones y posteriormente se acoplan al núcleo.

Existen muchos tipos de dendrímeros, entre los más conocidos destacan los **PPI** y los **PAMAM**. Los dendrímeros rígidos presentan formas persistentes y cavidades generalmente hidrofóbicas capaces de albergar moléculas huésped en su interior. Recientemente en nuestro grupo de investigación se han desarrollado nuevos dendrímeros rígidos basados en unidades de tetrafenilmetano unidas entre si por espaciadores lineales. Estos tienen forma globular persistente con cavidades interiores bien definidas y sin apenas “backfolding” de los grupos metoxilo terminales, destacando por su elevada fluorescencia intrínseca.¹⁹

Algunos dendrímeros poseen propiedades luminiscentes, otros pueden comportarse como cristales líquidos, ser sensibles a estímulos exteriores y albergar moléculas huésped. Por esto, los dendrímeros tienen gran interés en el campo de la biomedicina, pero también en la elaboración y modificación de otros materiales y en catálisis. En biomedicina los dendrímeros se pueden usar para la obtención de imágenes, como sensores biológicos, en terapia génica o para la administración de fármacos, mediante la encapsulación de

principios activos principalmente, aunque también se han descrito algunos dendrímeros con actividad farmacológica.

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

El objetivo general de esta tesis es el desarrollo de dendrímeros rígidos de tetrafenilmetano similares a los sintetizados anteriormente en nuestro grupo de investigación,¹⁹ pero que posean una periferia versátil con grupos periféricos que ofrezcan la posibilidad de ser fácilmente modificados para obtener materiales funcionales con propiedades específicas, por ejemplo, solubilidad en agua para aplicaciones biomédicas, entre otras. Los objetivos concretos que se han planteado fueron: (1) la síntesis de dendrímeros derivados de tetrafenilmetano con forma persistente globular, funcionalizados en la periferia con grupos fácilmente modificables, y su caracterización; (2) el estudio de sus propiedades ópticas, para comprobar si la modificación de la periferia de los dendrímeros influye en su luminiscencia; (3) como prueba de concepto, estudiar la modificación de la periferia para la solubilización en agua.

Nuestro planteamiento nos llevó a diseñar estructuras que se muestran en la figura siguiente para la segunda generación (fig. 108). Una familia de compuestos tiene un núcleo tetravalente de tetrafenilmetano (por ejemplo, **G2**), mientras que la otra posee un núcleo divalente de dietileno (**G2'**). En ambos casos, se seleccionaron ésteres terminales, ya que estos se pueden modificar fácilmente mediante reducción, hidrólisis, aminólisis, etc. Así, por hidrólisis y neutralización con base se podrán obtener dendrímeros con múltiples carboxilatos terminales para la solubilización de las moléculas en agua. En cuanto a la naturaleza de los ésteres terminales, se estudiaron dos tipos de funcionalización. Por una parte, ésteres de etilo, debido a su escaso volumen, y por otra, ésteres de dodecilo, con el fin de evaluar el impacto estérico de la periferia del dendrímero en la estrategia convergente de síntesis y, en caso de que esto no sea un problema, obtener compuestos de poca polaridad y gran solubilidad y lipofilia que puedan separarse bien por cromatografía en columna con sílica, y que incluso puedan tener propiedades de cristal líquido.

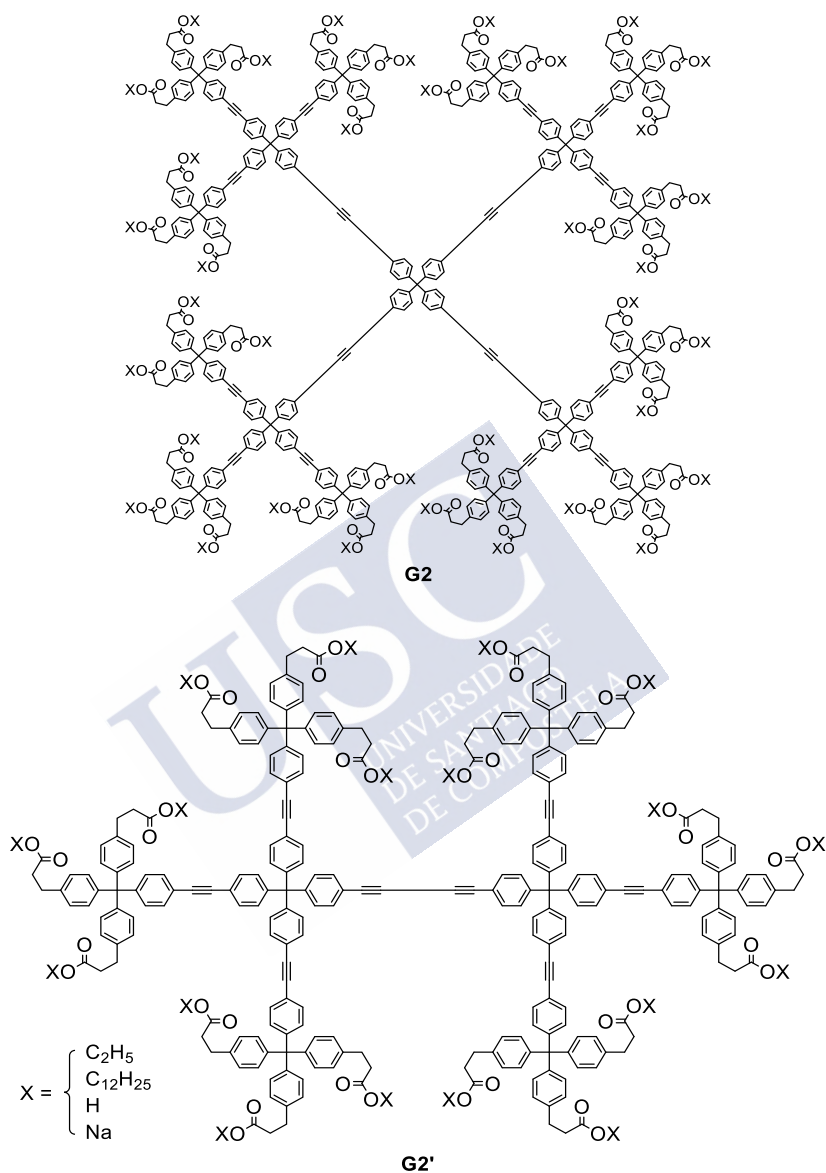


Figura 108. Estructura de los dendrímeros de segunda generación **G2** y **G2'**.

RESULTADOS

Los dendrímeros se han sintetizado siguiendo una metodología convergente en la cual se preparan primero los dendrones para acoplarlos al núcleo en la última etapa de la síntesis. Esta estrategia es adecuada para dendrímeros de generaciones bajas, como es nuestro caso. Las unidades básicas para la síntesis de los dendrímeros se representan en la siguiente figura (fig. 109). El núcleo y la unidad de ramificación ya habían sido preparados con anterioridad en nuestros laboratorios.

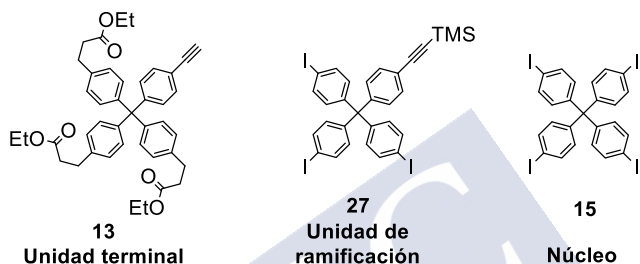


Figura 109. Bloques de construcción de los dendrímeros.

Síntesis de la unidad terminal

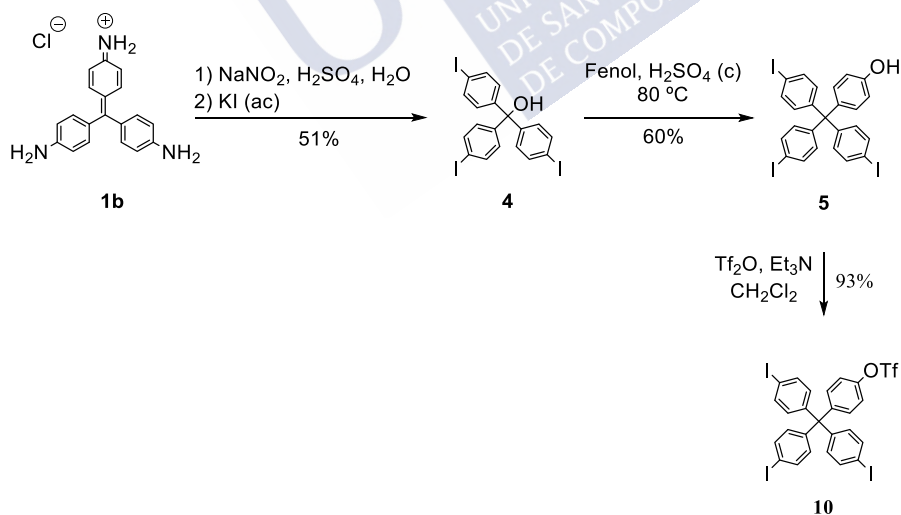


Figura 110. Síntesis del triflato **10**.

Se ha llevado a cabo, en primer lugar, la preparación del triflato **10** (fig. 110) a partir del fenol **5**, el cual se obtiene de la pararosanilina **1b** por métodos descritos en la bibliografía.¹²¹

Cabe mencionar que la sustancia de partida **1** apareció contaminada con una pequeña cantidad del derivado sustituido con un metilo en uno de los anillos aromáticos, el cual experimentó de forma similar las mismas transformaciones de la ruta sintética. A medida que se ensamblan estructuras dendríticas por unión de varios fragmentos obtenidos a partir de **1b** se incrementa la probabilidad de que uno de ellos esté modificado con un metilo, produciéndose un efecto multiplicador en la acumulación de defectos en las estructuras, detectable en el análisis por espectrometría de masas, lo que da cuenta de las dificultades intrínsecas de la síntesis de dendrímeros. Este problema se resolvió con la purificación exhaustiva de **4** y **5** por cromatografía en columna y análisis detallado de los espectros de RMN para detectar la presencia de trazas de la impureza metilada indesada.

Con el triflato **10** puro, sin restos de productos metilados, se continuó con la síntesis. En primer lugar, se introdujeron los grupos ésteres que ocuparán la periferia de los dendrímeros, mediante reacción de Sonogashira quimioselectiva con propiolato de etilo o propiolato de dodecilo, utilizando como base carbonato potásico y como catalizadores $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y CuI (fig. 111). De este acoplamiento se obtuvieron los compuestos **6** y **23**, que posteriormente se sometieron a hidrogenación catalítica para obtener **12** y **24**.

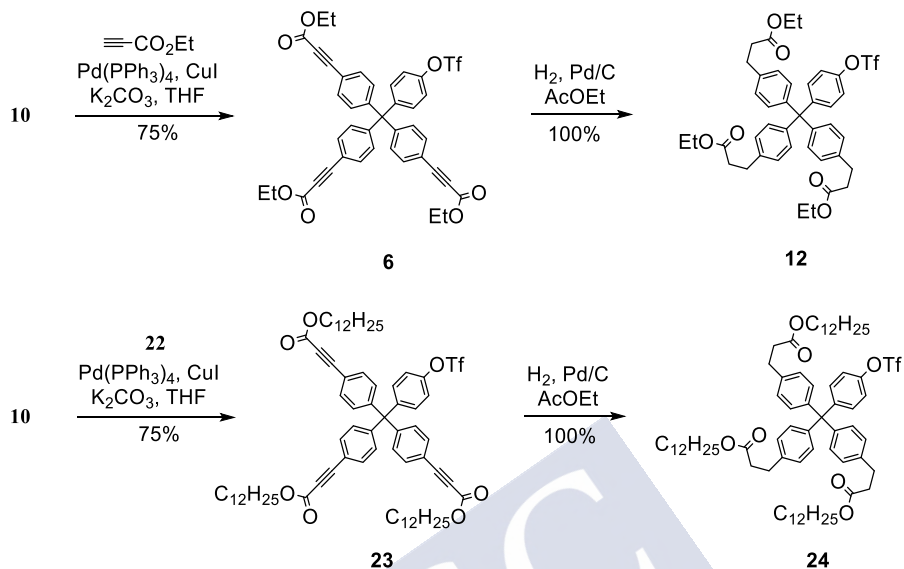


Figura 111. Síntesis de **12** y **24**.

En estas etapas de la síntesis fue necesario evitar la utilización de bases nucleófilas, debido a la alta reactividad para la adición conjugada de los ésteres propargílicos de los reactivos y compuestos implicados.

Posteriormente, mediante una nueva reacción de Sonogashira con los triflatos, se introdujo el alquino del punto focal protegido como TMS para, a continuación, llevar a cabo la desililación con TBAF y obtener las unidades terminales **13** y **26** (fig. 112).

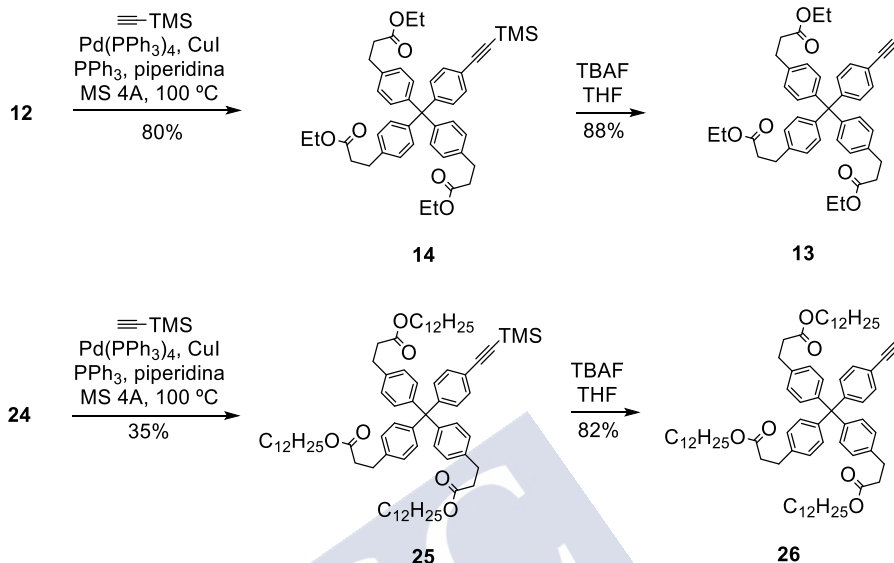


Figura 112. Síntesis de **13** y **26**.

Síntesis de los dendrones de segunda generación y del dendrímero **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**.

Para crecer los dendrones hasta la segunda generación, se llevó a cabo otro ciclo de reacción de Sonogashira seguida de desililación del punto focal. Así, se hicieron reaccionar las unidades terminales **13** y **26** con la unidad de ramificación **27** para obtener los compuestos **18** (fig. 113) y **28** (fig. 114). El trimetilsililéter **18** se trató con TBAF en THF para la obtención del dendrón de segunda generación **DG2-CO₂Et** en buen rendimiento para las dos etapas. Sin embargo, el dendrón con ésteres de dodecilo terminales protegido con TMS, **28**, se obtuvo en un rendimiento bajo y como producto secundario de la reacción se aisló el dendrímero de primera generación **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**, resultado de la reacción de homodimerización de Glaser de **26**. Este resultado, junto con otros intentos fallidos, da cuenta del gran impedimento estérico producido por las cadenas laterales. Debe tenerse en cuenta que la reacción de acoplamiento a la unidad de ramificación obliga a confinar tres dendrones alrededor de la misma, mientras que la reacción de Glaser implica

solo a dos moléculas. Por este motivo, se decidió no continuar con la síntesis de los compuestos siguientes con ésteres de dodecilo terminales.

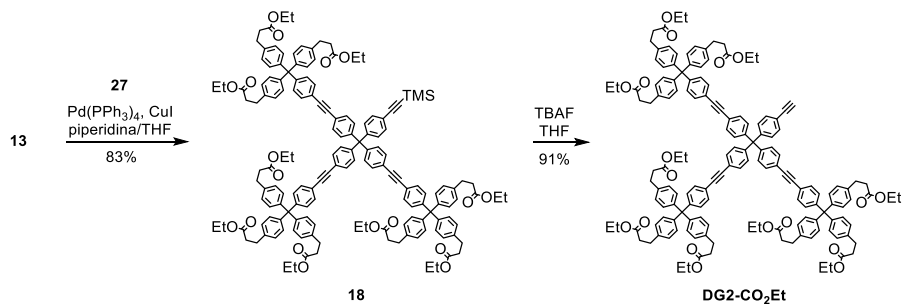


Figura 113. Síntesis de **DG2-CO₂Et**

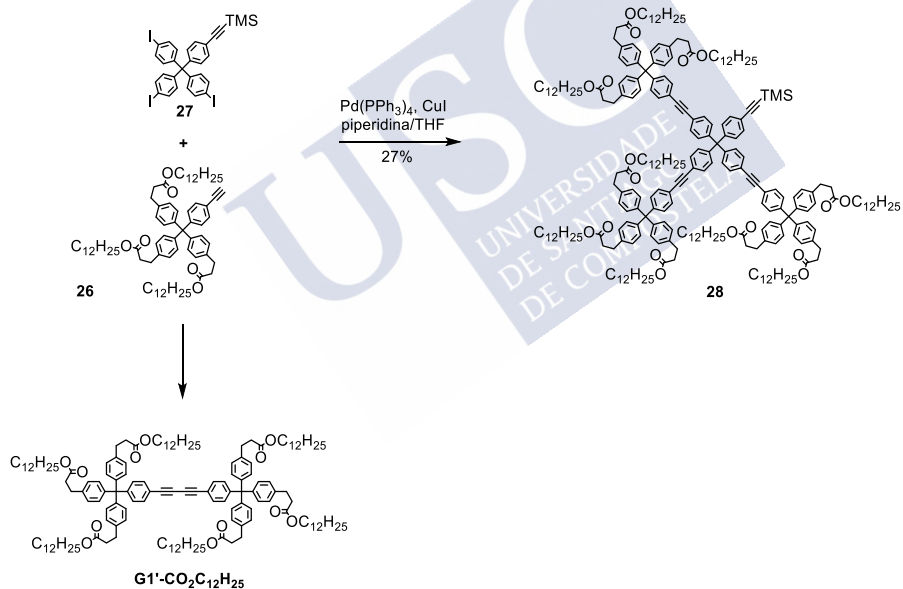


Figura 114. Síntesis de **28** y **G1'-CO₂C₁₂H₂₅**.

Síntesis del dendrón de tercera generación

Siguiendo con el proceso iterativo de síntesis, para obtener el dendrón de tercera generación **DG3** se hizo reaccionar el dendrón de segunda

generación con la unidad terminal **27** mediante un acoplamiento de Sonogashira para obtener **DG3-TMS** que posteriormente se desprotegió con un rendimiento para las dos etapas del 79% (fig.115).

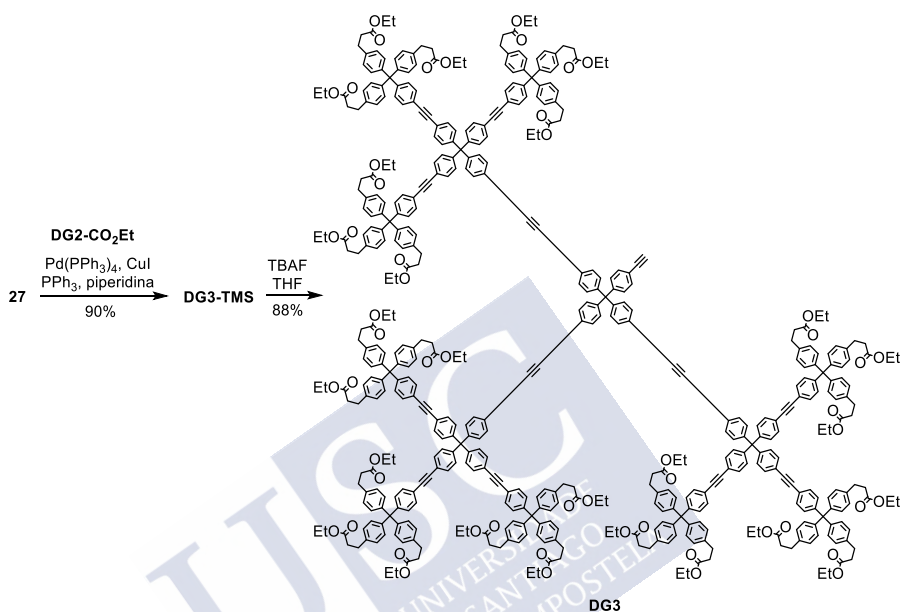


Figura 115. Síntesis de **DG3**.

Síntesis de los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano

Para la síntesis de los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano se realizó el acoplamiento de Sonogashira de los correspondientes dendrones al núcleo de *tetrakis*(4-yodofenilmetano). Afortunadamente, las reacciones transcurrieron con éxito para dar los dendrímeros de primera y segunda generación **G1-CO₂Et** (fig. 116) y **G2-CO₂Et** (fig. 117), en excelentes rendimientos (89% y 81%, respectivamente). Los dendrímeros fueron compuestos solubles, fácilmente purificables por cromatografía en columna, aislándose los compuestos desecados con purezas >95% según el análisis por RMN y EM. Sin embargo, las muestras tenían un color amarillento, debido a la presencia de trazas de alguna impureza que pudiera interferir en el estudio de sus propiedades ópticas, por lo que se repurificaron los productos

mediante cromatografía SEC en columna (biobeads) y/o precipitación, lo que bajó los rendimientos a un 79% para **G1-CO₂Et** y un 58% para **G2-CO₂Et**.

Sin embargo, la síntesis del dendrímero de tercera generación en condiciones similares y con un tiempo de reacción muy superior no proporcionó el dendrímero deseado. En su lugar se obtuvieron mayoritariamente compuestos parcialmente acoplados y el homodímero tipo Glaser del dendrón de tercera generación, según el análisis por espectrometría de masas del crudo de reacción. Además, estos compuestos resultaron ser muy difíciles de separar debido a su gran polaridad. Por estas razones, se decidió no seguir con la preparación de los dendrímeros de tercera generación.

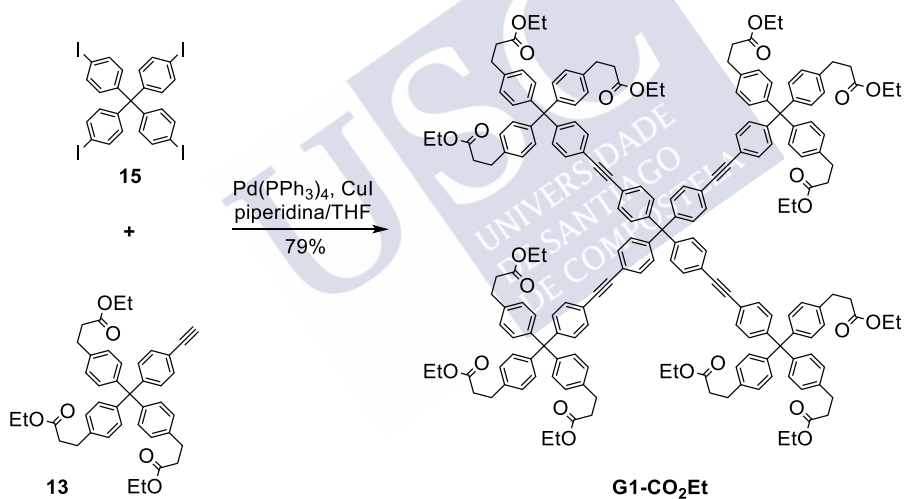


Figura 116. Síntesis del dendrímero **G1-CO₂Et**.

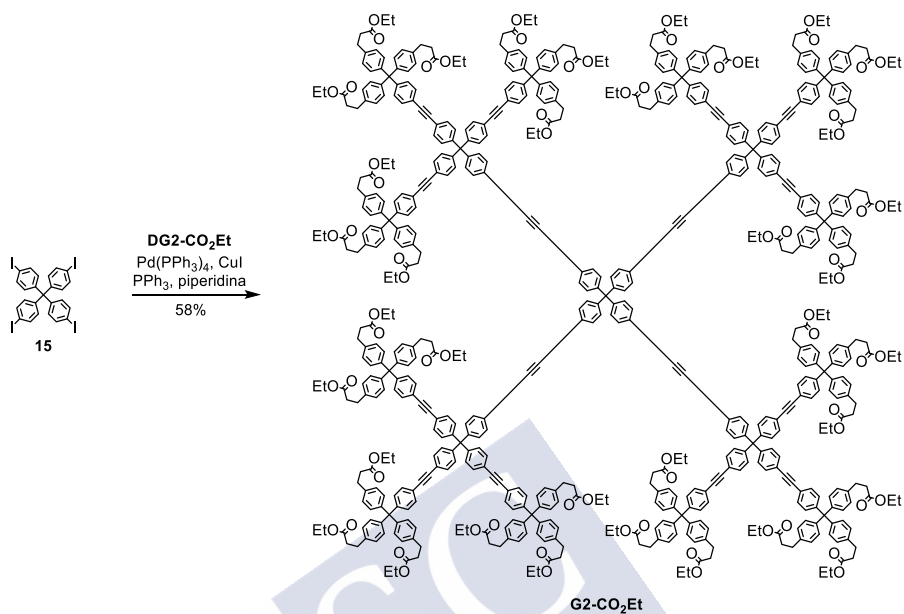


Figura 117. Síntesis del dendrímero **G2-CO₂Et**.

Síntesis del dendrímero **G2'-CO₂Et**

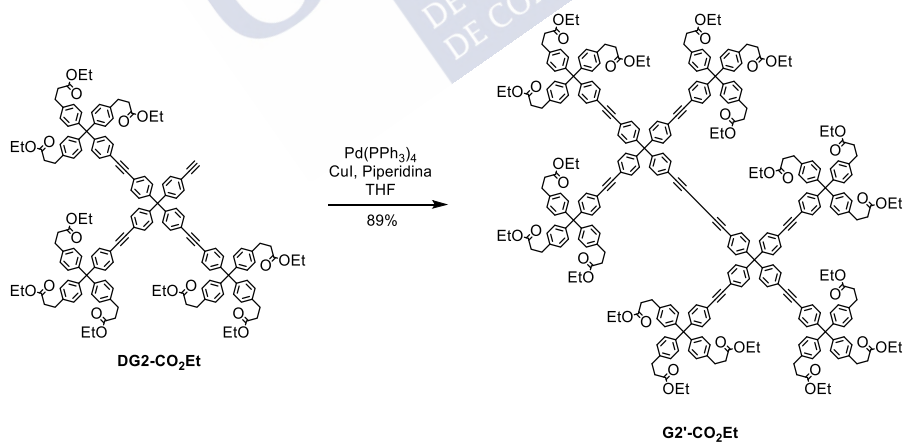


Figura 118. Síntesis del dendrímero **G2'-CO₂Et**.

Finalmente, se preparó el dendrímero con núcleo diacetileno **G2'-CO₂Et** (fig. 118) mediante la reacción de dimerización del dendrón de segunda generación con el catalizador de paladio Pd(PPh₃)₄, yoduro de cobre en exceso y piperidina en THF y en presencia de atmósfera de aire (89%).

Hidrólisis de los dendrímeros, caracterización y propiedades ópticas.

La hidrólisis alcalina (NaOH) de los dendrímeros anteriores permitió obtener, después de la correspondiente acidificación, los dendrímeros funcionalizados con ácidos carboxílicos terminales con rendimientos cuantitativos en todos los casos, obteniéndose los productos finales en forma de hidratos.

Los dendrímeros con ésteres terminales son compuestos solubles en disolventes orgánicos (tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo) y se caracterizaron mediante RMN-¹H y RMN-¹³C y espectrometría de masas, obtenido espectros limpios, sin restos de impurezas o productos secundarios (por ejemplo, productos parcialmente metilados, productos parcialmente acoplados). Además, también se realizó un análisis por SEC de los dendrímeros y algunos de los dendrones protegidos. En todos los casos se aprecian curvas unimodales simétricas, que indican la presencia de distribuciones de peso molecular muy estrechas, tal y como se espera en la elución de compuestos puros. El orden de elución además está acorde con los pesos moleculares y los valores calculados para polidispersidad de los compuestos son muy próximos a 1, lo que quiere decir que los compuestos son prácticamente monodispersos y muy puros.

Los dendrímeros con ácidos carboxílicos terminales resultaron solubles en THF y se caracterizaron mediante RMN-¹H y espectrometría de masas. Los espectros de RMN mostraron compuestos puros hidratados, sin restos de ésteres sin hidrolizar. Los espectros de masas fueron acordes a sus estructuras. Estos compuestos se solubilizan en agua en forma de sus sales sódicas, previo tratamiento con un equivalente de hidróxido sódico.

Los dendrímeros con núcleo de tetrafenilmetano mostraron interesantes propiedades ópticas. Así, los que están funcionalizados con grupos ésteres terminales presentan espectros de absorción y fluorescencia en diclorometano muy similares a los dendrímeros análogos con grupos metoxilo terminales, con una elevada fluorescencia intrínseca en forma de una banda estrecha y rendimientos cuánticos superiores al 60%. Comparando con el difenilacetileno, estos valores tan elevados dan cuenta del efecto del esqueleto rígido de los dendrímeros sobre la fluorescencia de los cromóforos desactivando las vías no radiactivas de pérdida de energía. Finalmente, los dendrímeros con ácidos terminales se solubilizaron en agua en forma de carboxilatos sódicos y sus propiedades ópticas variaron poco, excepto un desplazamiento batocrómico y ensanchamiento de la banda de emisión y que los rendimientos cuánticos de la fluorescencia fueron bastante menores, pero todavía importantes (15-20%). Este efecto, probablemente se debe más al medio acuoso, que a la diferente funcionalización de los dendrímeros.

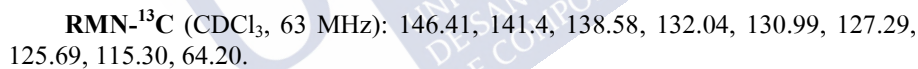




ANEXO

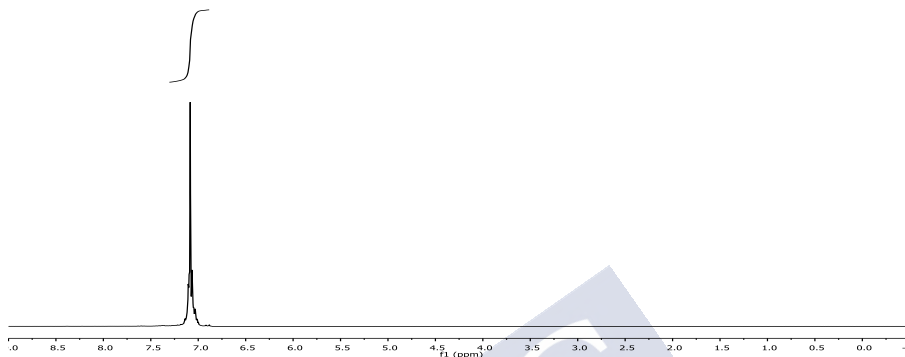


RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7

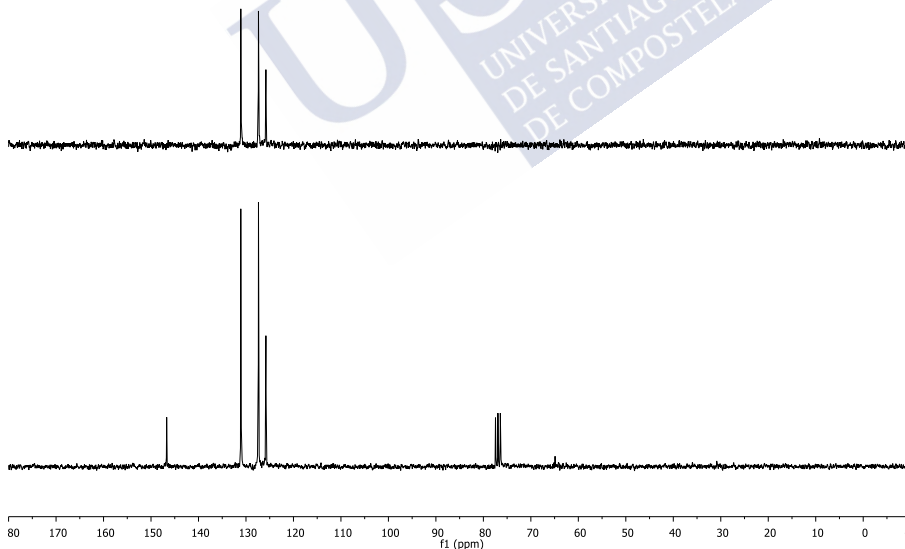


Tetrafenilmetano (21)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.07 (20H, m, Ar).

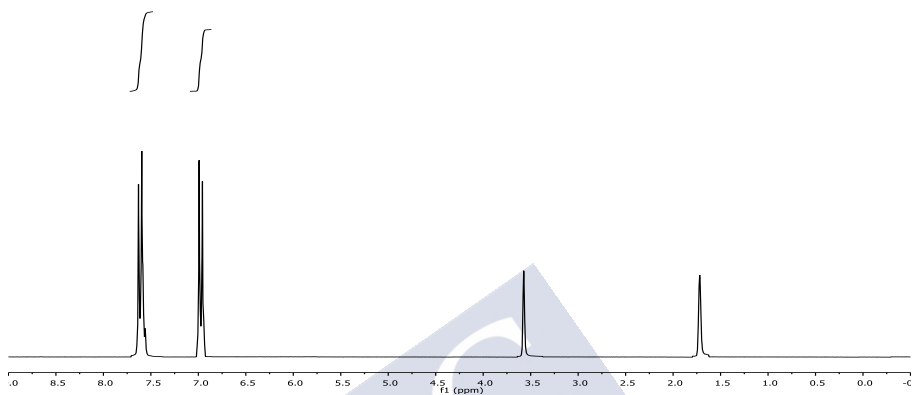


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 146.70 (C), 131.09 (CH), 127.36 (CH), 125.80 (CH), 64.20 (C).

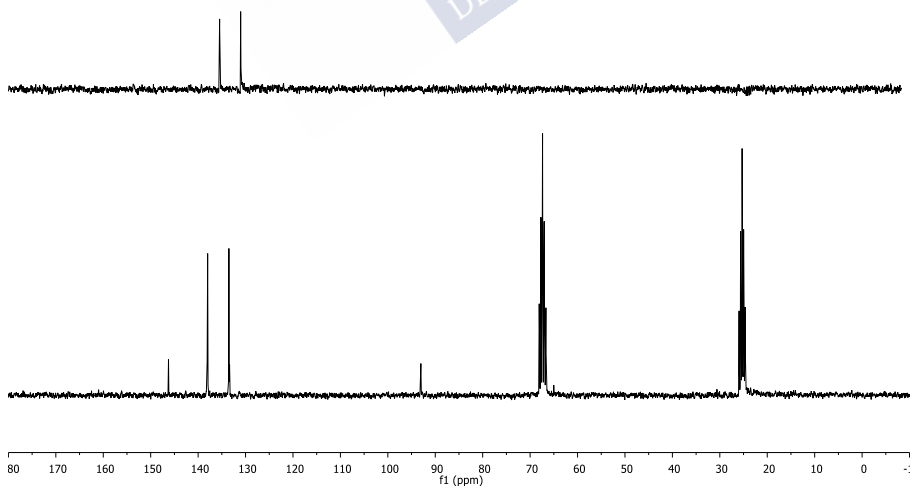


tetrakis(4-Yodofenil)metano (16)

RMN-¹H (THF-D₈, 250 MHz): 7.61 (8H, m, Ar), 6.97 (8H, m, Ar).

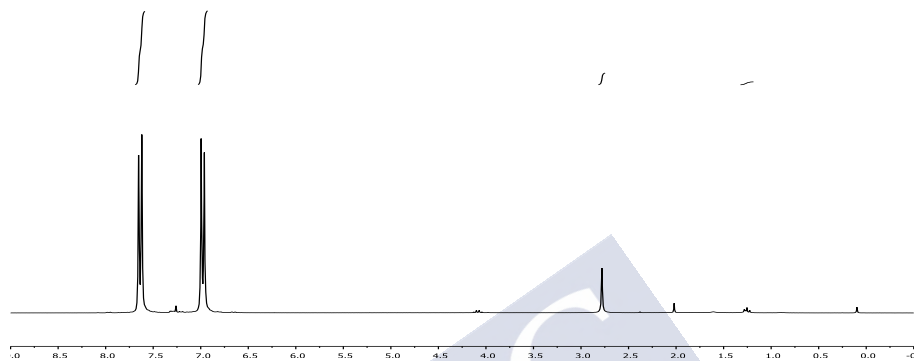


RMN-¹³C (THF-D₈, 63 MHz): 143.31 (C), 135.05 (CH), 130.57 (CH), 90.10 (C), 62.10 (C).

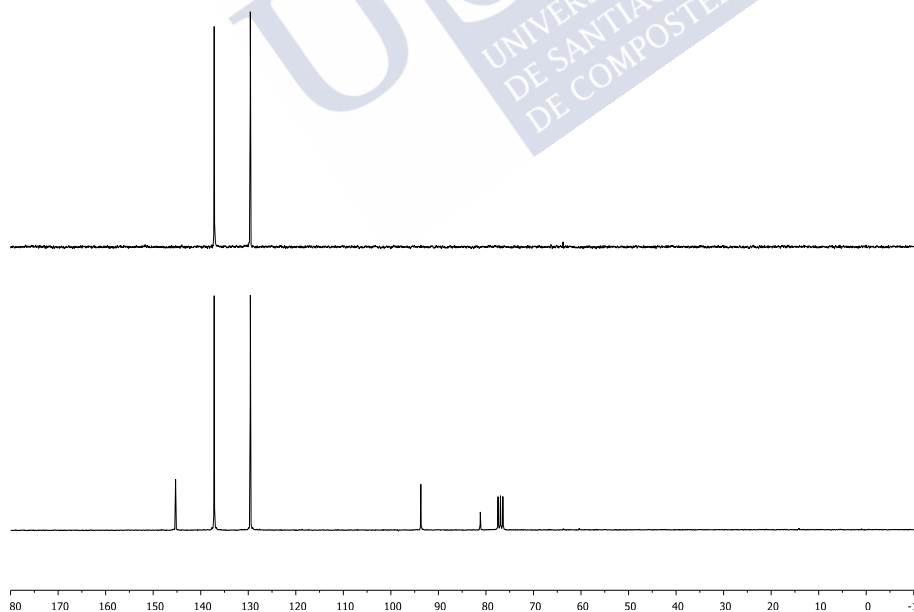


***tris*(4-Yodofenil)metanol (4)**

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.64 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar), 6.98 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar), 2.78 (1H, s, OH).



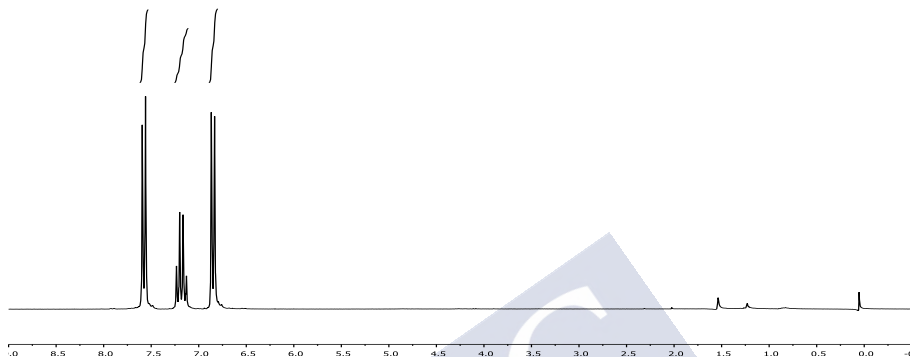
RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 146.4 (C), 137.17 (CH), 129.6 (CH), 93.7 (C), 81.2 (C).



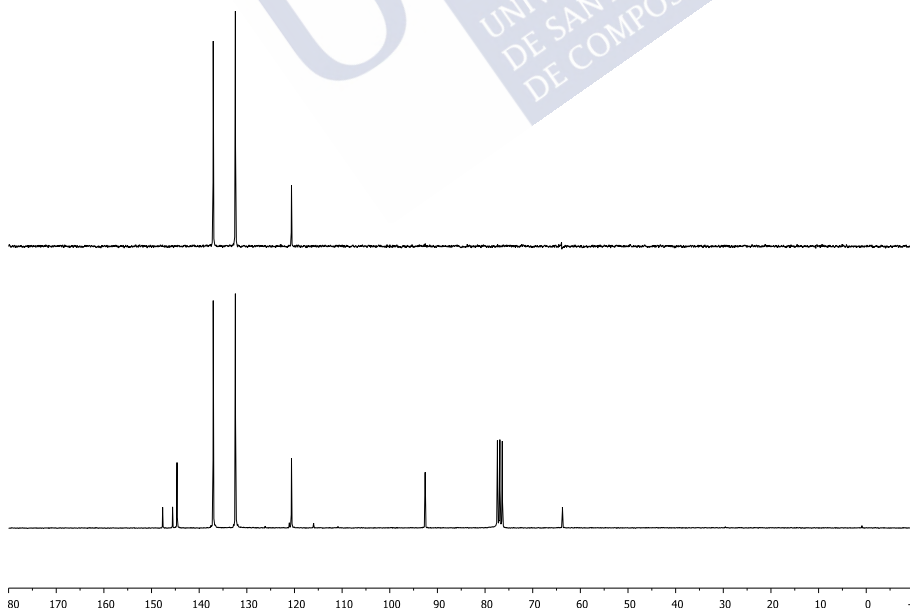
¹H NMR spectrum of compound 6d in CDCl₃. The spectrum displays several sharp peaks characteristic of the molecule's structure.

4-(*tris*(4-Yodofenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (10)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.58 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar_I), 7.18 (4H, *AB*, *J*= 8.7 Hz, Ar_{Tf}), 6.85 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar_I).

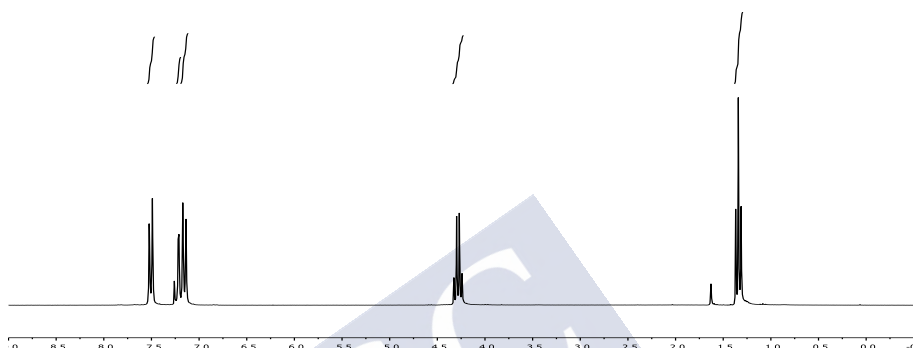


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 147.6 (C), 145.6 (C), 144.6 (C), 137.0 (CH), 132.4 (CH), 132.3 (CH), 126.2 (C, Tf), 121.1 (C, Tf), 120.6 (CH), 118.5 (C, Tf), 110.88, (C, Tf), 92.6 (C), 63.8 (C).

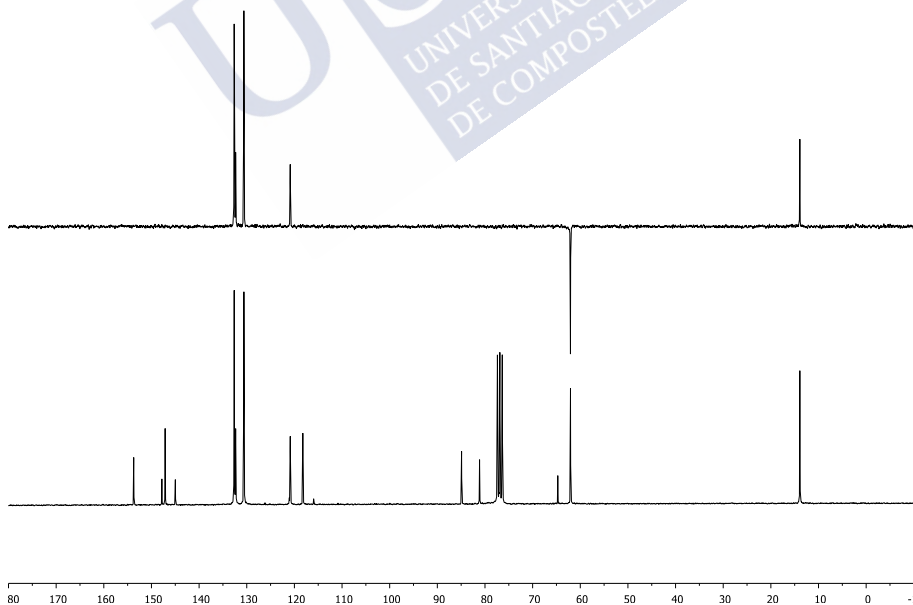


4-(*tris*(4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-in-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (6)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.51 (6H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 7.22 (4H, m Hz, Ar_{OTf}), 7.15 (6H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 4.27 (6H, q, J = 7.1 Hz, CH₂), 1.35 (9H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

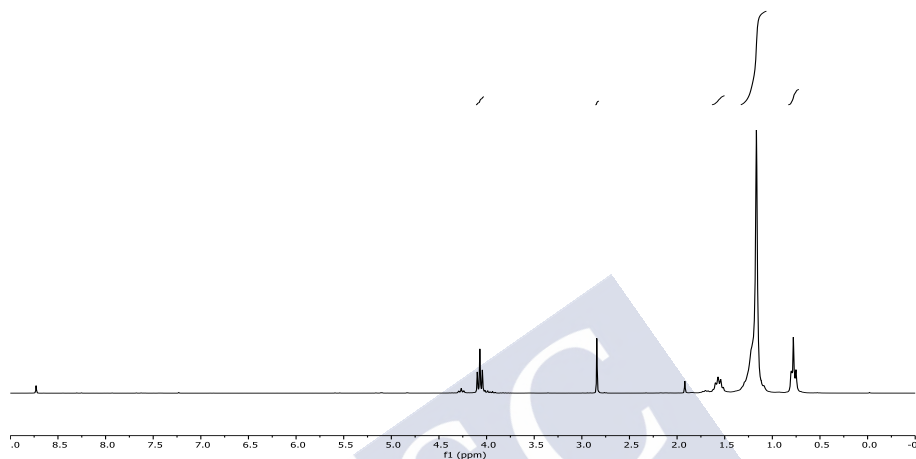


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 153.7 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 145.0 (C), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 130.1 (CH), 126.2 (C, Tf), 121.1 (C, Tf), 120.9 (CH), 118.2 (C), 116.0 (C, Tf), 110.9 (C, Tf), 84.9 (C), 81.1 (C), 64.7 (C), 62.0 (CH₂), 13.9 (CH₃).

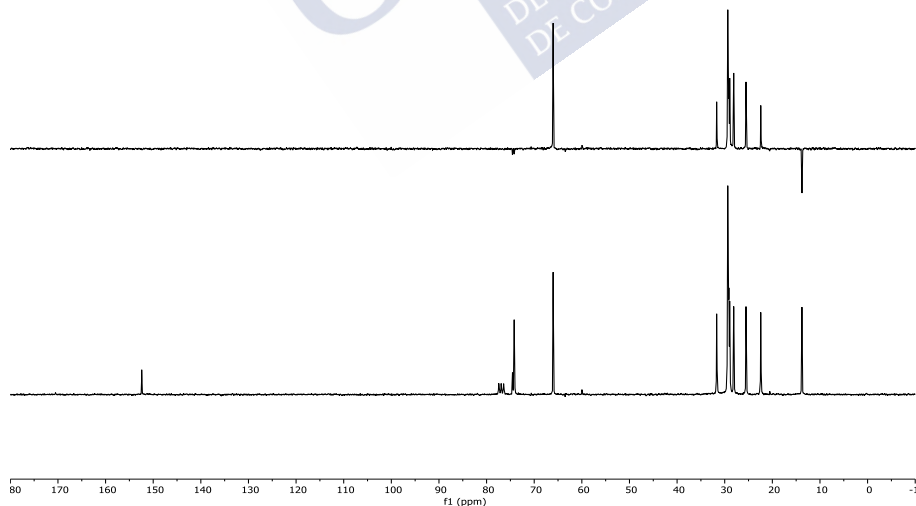


Propiolato de dodecilo (22)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 4.27 (2H, q, $J = 6.7$ Hz, OCH₂), 2.57 (1H, s, CH), 1.57 (2H, m, CH₂), 1.17 (18H, m, CH₂), 0.82 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃).

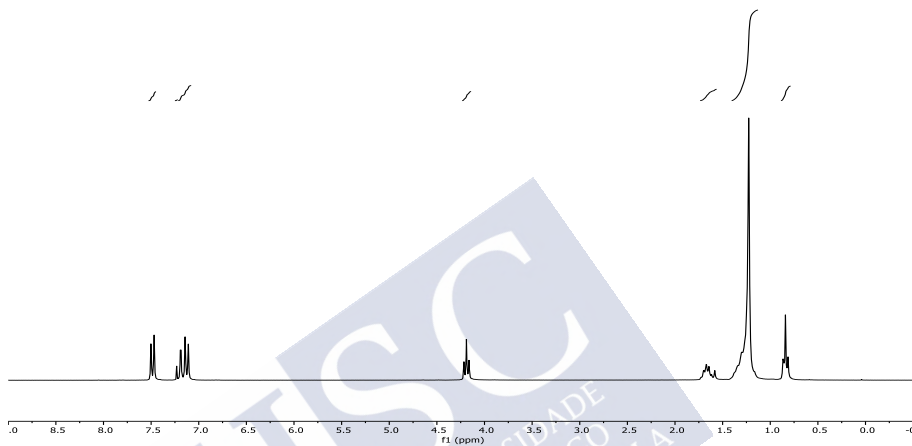


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 152.4 (C), 74.55 (C), 74.19 (C), 60.02 (CH), 31.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.8 (CH₃).

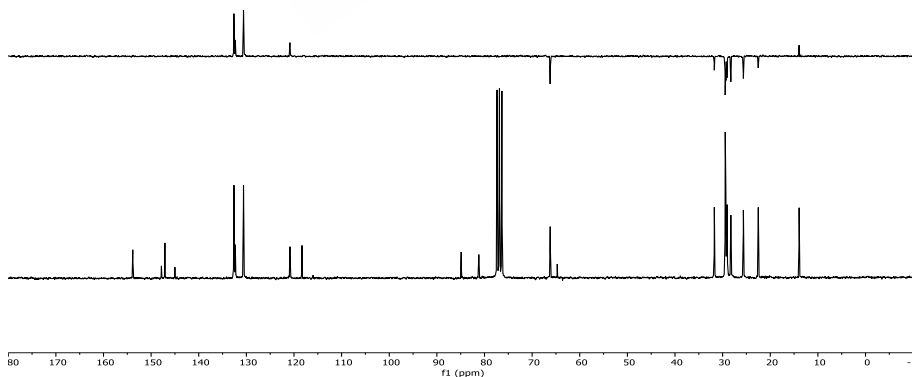


4-(*tris*(4-(3-Dodecoxy-3-oxoprop-1-yl)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (23)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.46 (6H, d, *J*= 9.0 Hz, Ar), 7.15 (10H, m, Ar), 4.19 (6H, t, *J*= 6.7 Hz, OCH₂), 1.66 (6H, m, CH₂), 1.23 (54H, m, CH₂), 0.85 (9H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

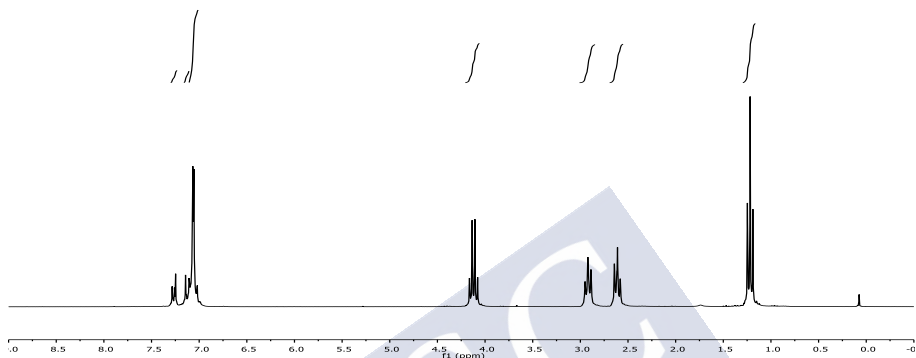


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 153.8 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 145.0 (C), 132.6 (C), 132.3 (CH), 130.6 (CH), 120.8 (CH), 118.3 (C), 116.0 (C, Tf), 84.9 (C), 81.2 (C), 66.2 (CH₂), 64.2 (C), 31.7 (CH₂), 29.45 (CH₂), 29.39 (CH₂), 29.32 (CH₂), 29.17 (CH₂), 29.03 (CH₂), 28.98 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃).

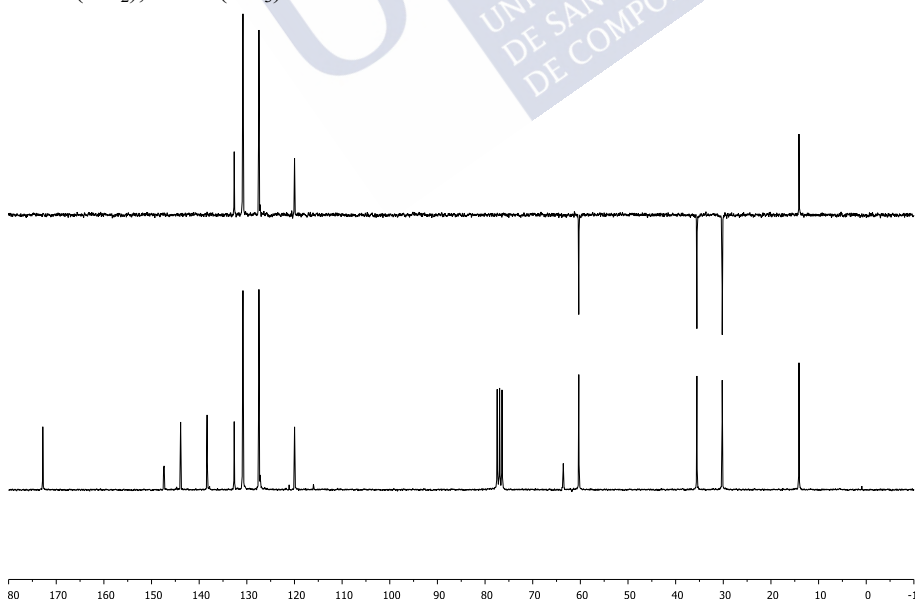


4-(*tris*(4-(3-Etoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (12)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.24 (2H, d, *J*= 9.0 Hz, Ar_{Tf}), 7.10 (2H, d, *J*= 9.0 Hz, Ar_{Tf}), 7.03 (12H, *AB*, *J*= 8.7 Hz), 4.12 (6H, q, *J*= 7.1 Hz, OCH₂), 2.92 (6H, t, *J*= 7.6 Hz, CH₂), 2.61 (6H, t, *J*= 7.6 Hz, CH₂), 1.22 (9H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

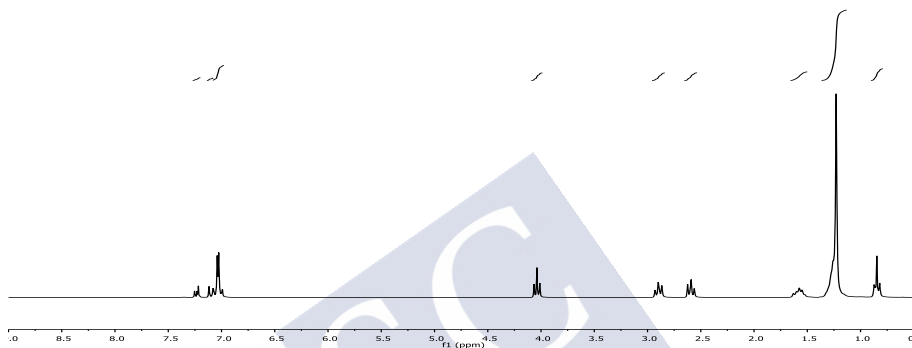


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.82 (C), 147.82 (C), 147.34 (C), 143.89 (C), 138.33 (C), 132.63 (CH), 132.65 (CH), 130.98 (CH), 127.46 (CH), 127.17 (C), 121.12 (C, Tf), 119.98 (CH), 116.02 (C, Tf), 63.58 (C), 60.33 (CH₂), 35.55 (CH₂), 30.23 (CH₂), 14.11 (CH₃).

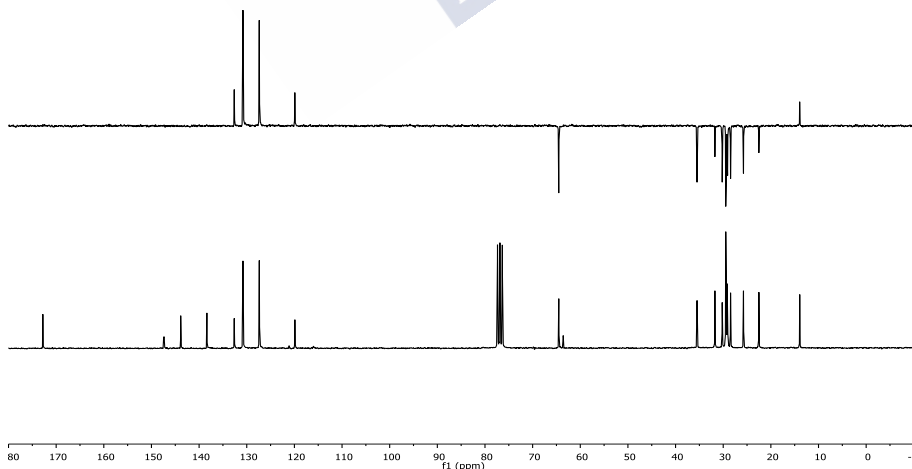


4-(*tris*(4-(3-Dodecoxy-3-oxoprop-1-il)fenil)metil)fenil trifluorometanosulfonato (24)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.23 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar_{Tf}), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar_{Tf}), 7.03 (12H, *AB*, J = 8.6 Hz, Ar), 4.04 (6H, t, J = 6.7 Hz, OCH₂), 2.90 (6H, t, J = 7.8 Hz, CH₂), 2.57 (6H, t, J = 7.8 Hz, CH₂), 1.57 (6H, m, CH₂), 1.24 (54H, m, CH₂), 0.83 (9H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

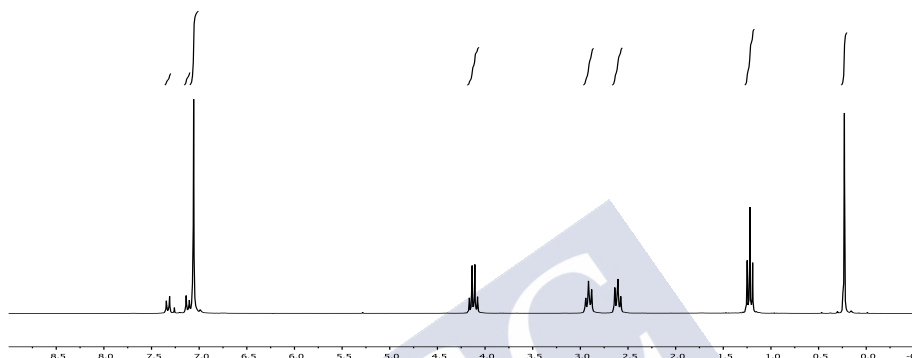


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.81 (C), 147.46 (C), 147.35 (C), 143.88 (C), 138.38 (C), 132.63 (CH), 130.81 (CH), 127.38 (CH), 121.11 (C, Tf), 119.91 (C), 116.01 (C, Tf), 64.52 (CH₂), 63.59 (C), 35.49 (CH₂), 31.75 (CH₂), 30.21 (CH₂), 29.47 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.36 (CH₂), 29.18 (CH₂), 29.08 (CH₂), 28.46 (CH₂), 25.75 (CH₂), 22.52 (CH₂), 13.94 (CH₃).

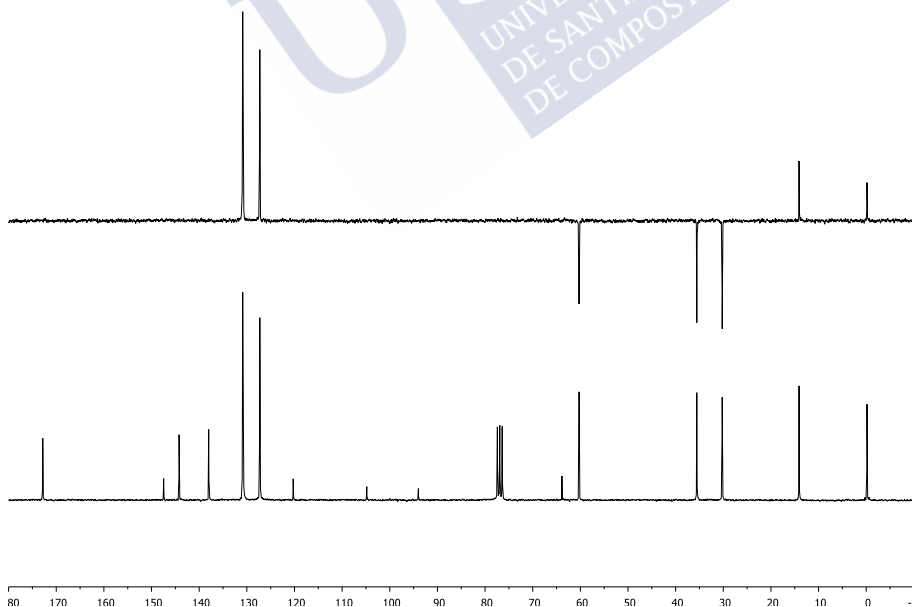


Unidad terminal protegida 14

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.33 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.12 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.06 (12H, s, Ar), 4.12 (6H, q, $J=7.2$ Hz, OCH₂), 2.91 (6H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 2.61 (6H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 1.22 (9H, t, $J=7.2$ Hz, CH₃), 0.23 (9H, s, CH₃(TMS)).

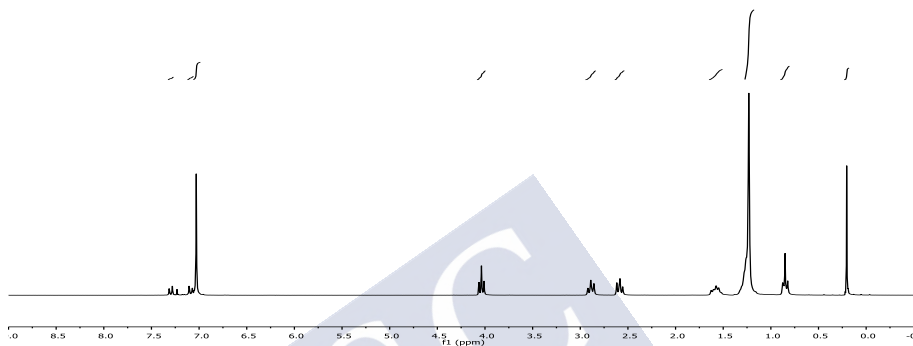


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.83 (C), 147.45 (C), 144.22 (C), 138.00 (C), 130.86 (CH), 130.71 (CH), 127.27 (CH), 120.27 (C), 104.82 (C), 94.00 (C), 63.86 (C), 60.27 (CH₂), 35.56 (CH₂), 30.23 (CH₂), 14.09 (CH₃), -0.16 (CH₃-TMS).

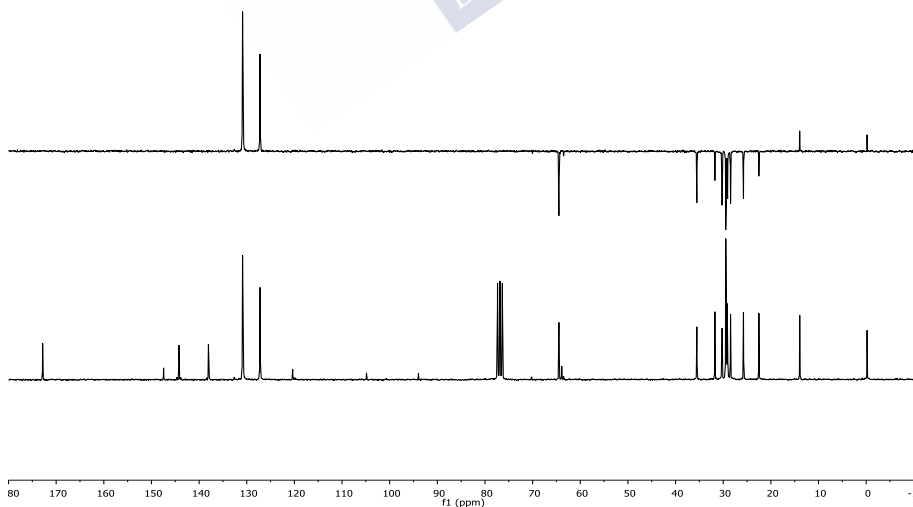


Compuesto 25

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 7.03 (12H, s, Ar), 4.04 (6H, t, J = 6.7 Hz, OCH₂), 2.89 (6H, t, J = 7.9 Hz, CH₂), 2.58 (6H, t, J = 7.9 Hz, CH₂), 1.57 (6H, m, CH₂), 1.23 (54H, m, CH₂), 0.83 (9H, t, J = 7.1 Hz, CH₃) 0.20 (9H, s, CH₃ (TMS)).

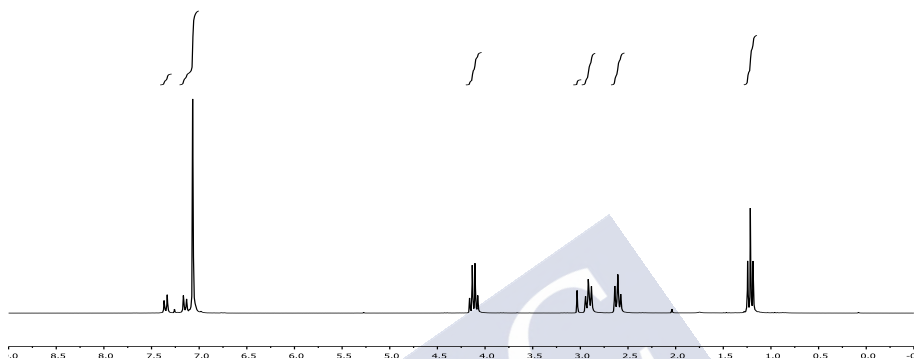


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.85 (C), 147.46 (C), 144.24 (C), 138.06 (C), 130.89 (CH), 130.72 (CH), 127.21 (CH), 120.37 (C), 104.87 (C), 93.96 (C), 64.49 (CH₂), 63.90 (C), 35.54 (CH₂), 31.75 (CH₂), 30.24 (CH₂), 29.47 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.36 (CH₂), 29.17 (CH₂), 29.08 (CH₂), 28.46 (CH₂), 25.75 (CH₂), 22.52 (CH₂), 13.94 (CH₃), -0.20 (CH₃ (TMS)).

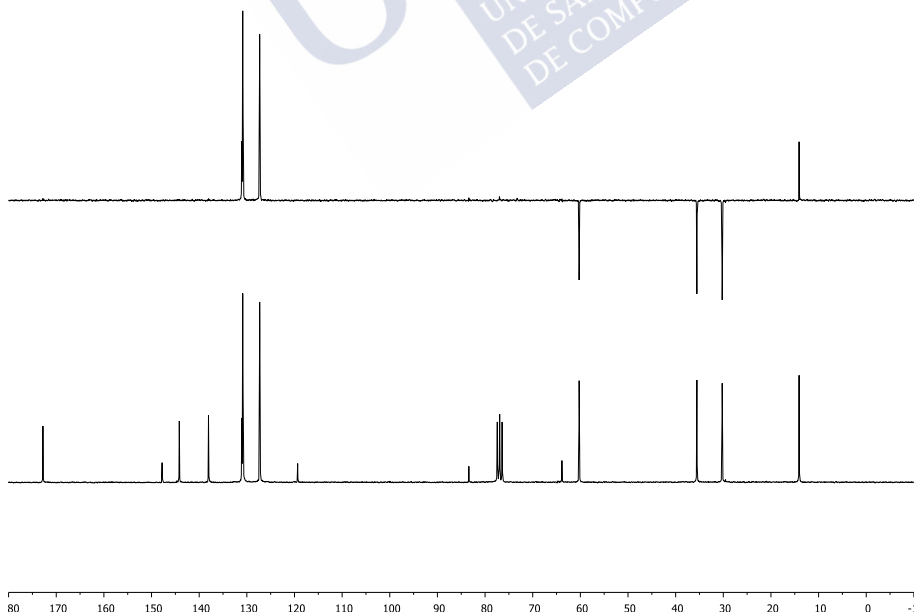


Unidad terminal 13

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.35 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.15 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.07 (12H, s, Ar), 4.12 (6H, q, $J=7.2$ Hz, CH₂), 3.03 (1H, s, CH), 2.91 (6H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 2.61 (6H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 1.22 (9H, t, $J=7.1$ Hz, CH₃).

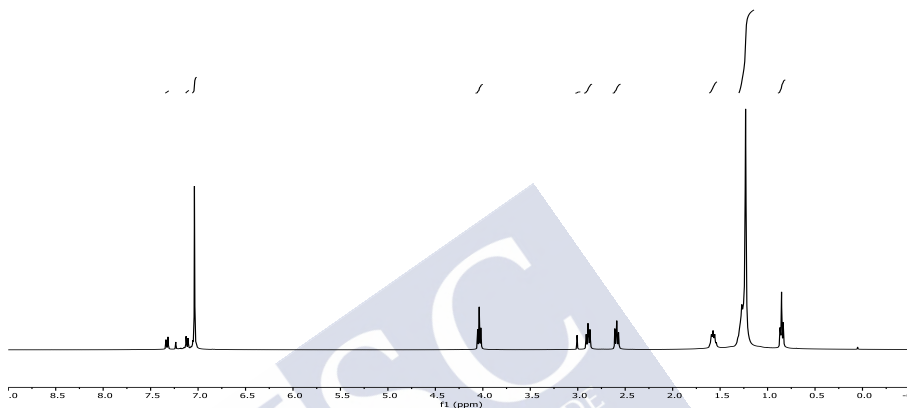


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.83 (C), 147.80 (C), 144.19 (C), 138.06 (C), 131.08 (CH), 130.87 (CH), 130.81 (CH), 127.31 (CH), 119.34 (C), 83.41 (C), 76.94 (C), 63.88 (C), 60.26 (CH₂), 35.55 (CH₂), 30.23 (CH₂), 14.09 (CH₃).

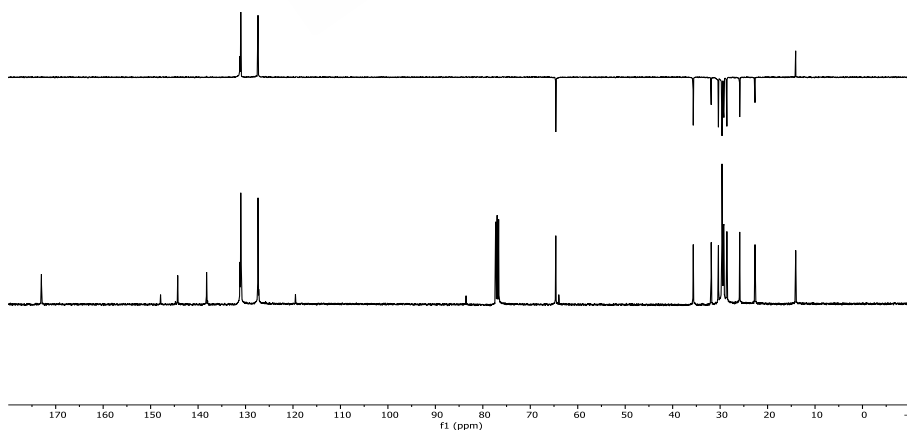


Compuesto 26

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz, Ar), 7.04 (12H, s, Ar), 4.04 (6H, t, J = 6.7 Hz, OCH₂), 3.01 (1H, s, CH), 2.84 (6H, t, J = 7.9 Hz, CH₂), 2.59 (6H, t, J = 7.9 Hz, CH₂), 1.57 (6H, m, CH₂), 1.23 (54H, m, CH₂), 0.85 (9H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

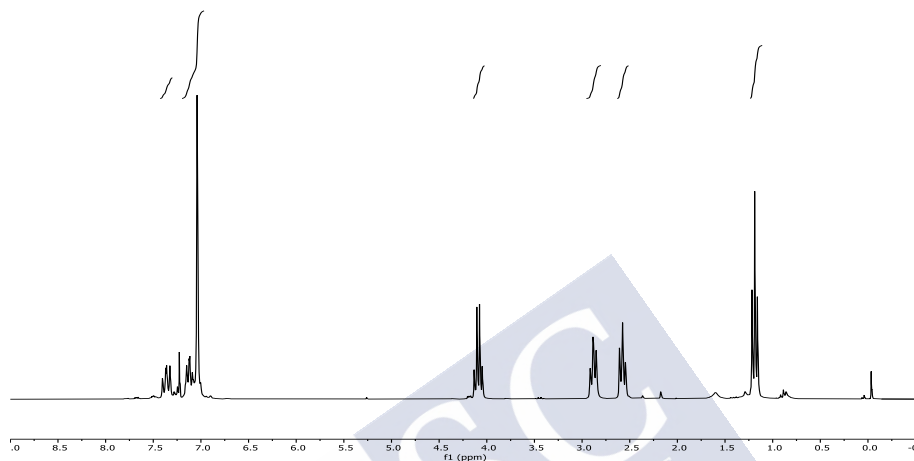


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 173.01 (C), 147.91 (C), 144.30 (C), 138.21 (C), 131.18 (CH), 131.12 (CH), 130.9 (CH), 127.37 (CH), 127.22 (CH), 119.48 (C), 83.53 (C), 64.63 (CH₂), 64.00 (C), 35.66 (CH₂), 31.87 (CH₂), 30.36 (CH₂), 29.60 (CH₂), 29.531 (CH₂), 29.48 (CH₂), 29.39 (CH₂), 29.30 (CH₂), 29.20 (CH₂), 29, 28.58 (CH₂), 25.87 (CH₂), 22.65 (CH₂), 14.08 (CH₃).

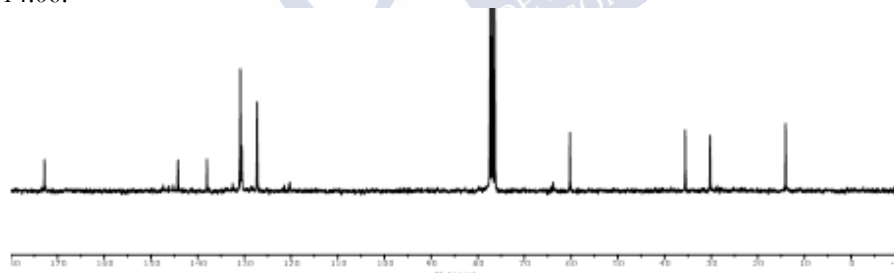


Compuesto 17

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.36 (14H, m, Ar), 7.06 (50H, s, Ar), 4.09 (18H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.81 (18H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 2.88 (18H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 1.19 (27H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

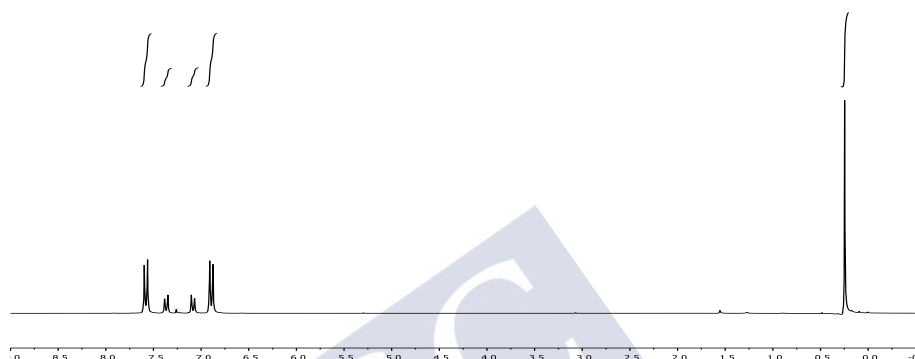


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.82, 147.34, 146.16, 145.33, 144.22, 138.02, 132.52, 130.86, 130.55, 127.27, 121.48, 120.98, 120.27, 63.86, 60.25, 35.54, 30.22, 14.06.

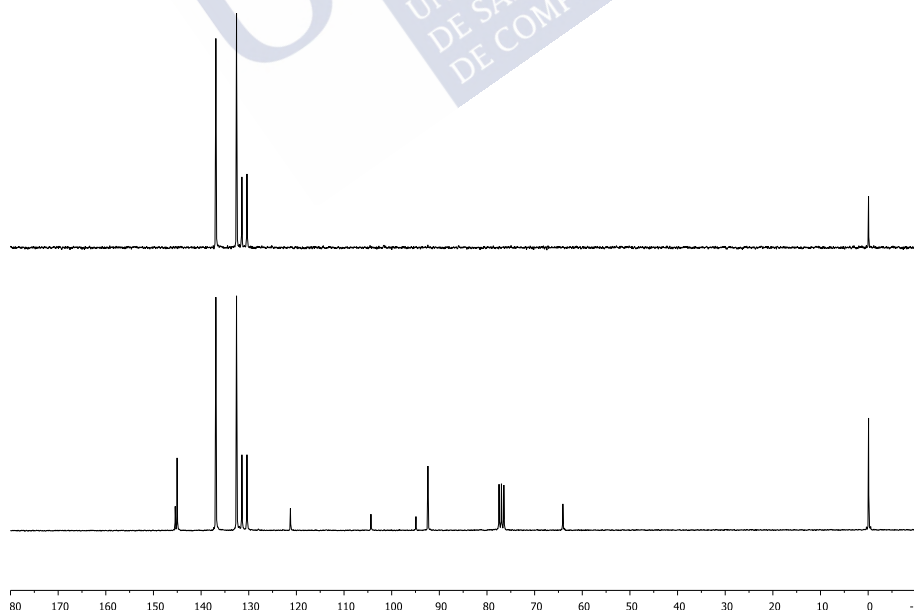


Trimetil((4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)etnil)silano (27)

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.58 (6H, d., *J*= 8.6 Hz, Ar_I), 7.37 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar), 7.09 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, Ar), 6.89 (6H, d, *J*= 8.6 Hz, Ar_I), 0.25 (9H, s, CH₃-TMS).



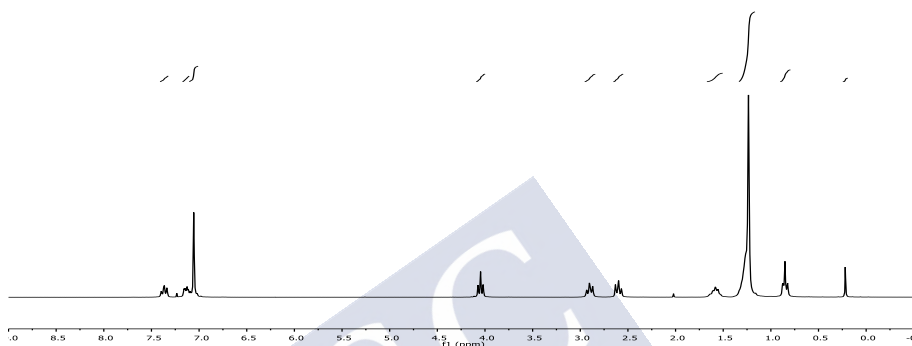
RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 145.43 (C) 145.03 (C), 136.90 (CH), 132.56 (CH), 131.43 (CH), 130.37 (CH), 121.25 (C), 104.35 (C), 94.90 (C), 92.32 (C), 64.07 (C) 0.09 (CH₃).



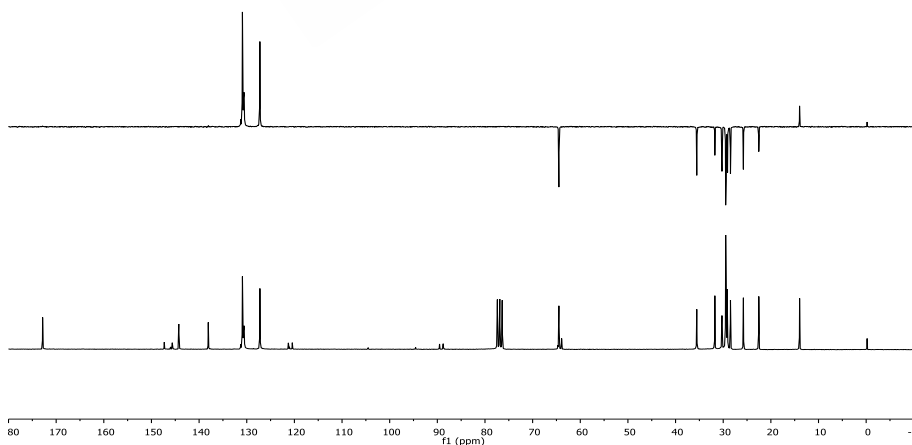
RMN-¹H (CDCl₃,

Compuesto 28

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7.37 (14H, m, Ar), 7.13 (14H, m, Ar), 7.05 (36H, s, Ar), 4.05 (18H, t, $J = 6.7$ Hz, OCH_2), 2.90 (18H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 2.60 (18H, t, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 1.57 (18H, m, CH_2), 1.23 (162H, m, CH_2), 0.83 (27H, t, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.20 (9H, s, CH_3 (TMS)).

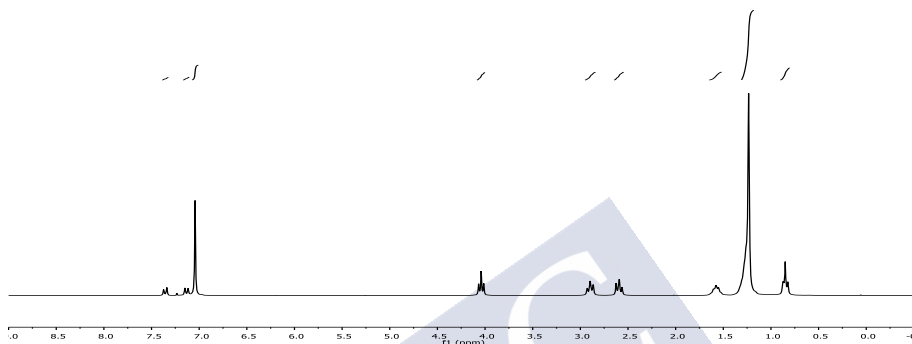


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz): 172.86 (C), 147.32 (C), 145.65 (C), 144.28 (C), 138.09 (C), 131.27 (CH), 130.92 (CH), 130.69 (CH), 130.56 (CH), 127.25 (CH), 121.28 (C), 121.04 (C), 120.45 (C), 104.51 (C), 94.56 (C), 89.54 (C), 88.78 (C), 64.49 (CH_2), 63.93 (C), 35.55 (CH_2), 31.76 (CH_2), 30.27 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.43 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.19 (CH_2), 29.09 (CH_2), 28.48 (CH_2), 25.77 (CH_2), 22.53 (CH_2), 13.97 (CH_3), -0.21 (CH_3 (TMS)).

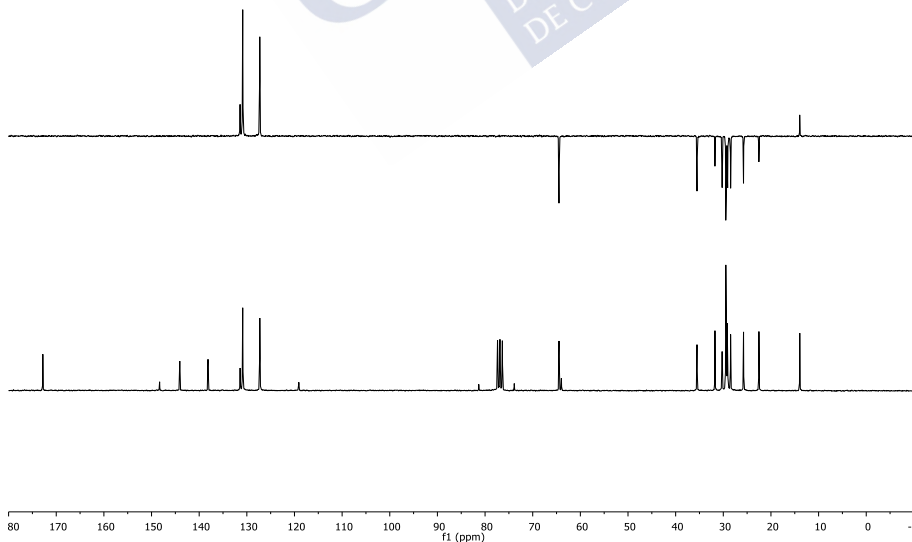


Dendrúmero G1'-CO₂C₁₂H₂₅

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.36 (4H, d, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.13 (4H, d, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.04 (24H, s, Ar), 4.04 (12H, t, *J*= 6.7 Hz, OCH₂), 2.90 (12H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 2.59 (12H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 1.58 (12H, m, CH₂), 1.25 (108H, m, CH₂), 0.84 (18H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

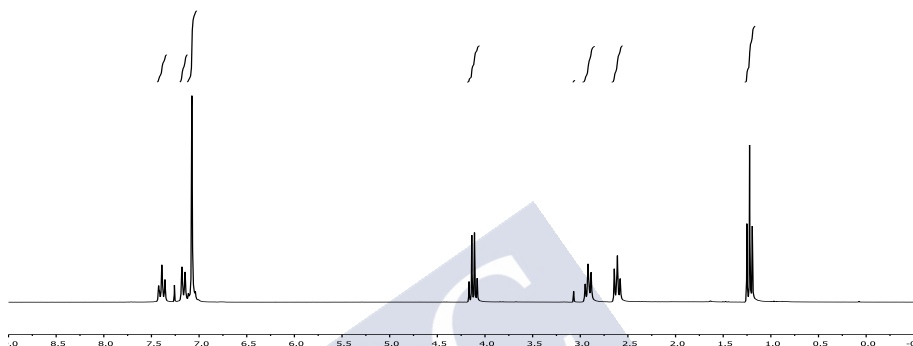


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.83 (C), 148.31 (C), 144.09 (C), 138.16 (C), 131.42 (CH), 130.88 (CH), 127.29 (CH), 119.11 (C), 81.33 (C), 73.88 (C), 64.49 (CH₂), 63.98 (C), 35.52 (CH₂), 31.76 (CH₂), 30.25 (CH₂), 29.48 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.37 (CH₂), 29.19 (CH₂), 29.09 (CH₂), 28.47 (CH₂), 25.76 (CH₂), 22.53 (CH₂), 13.95 (CH₃).

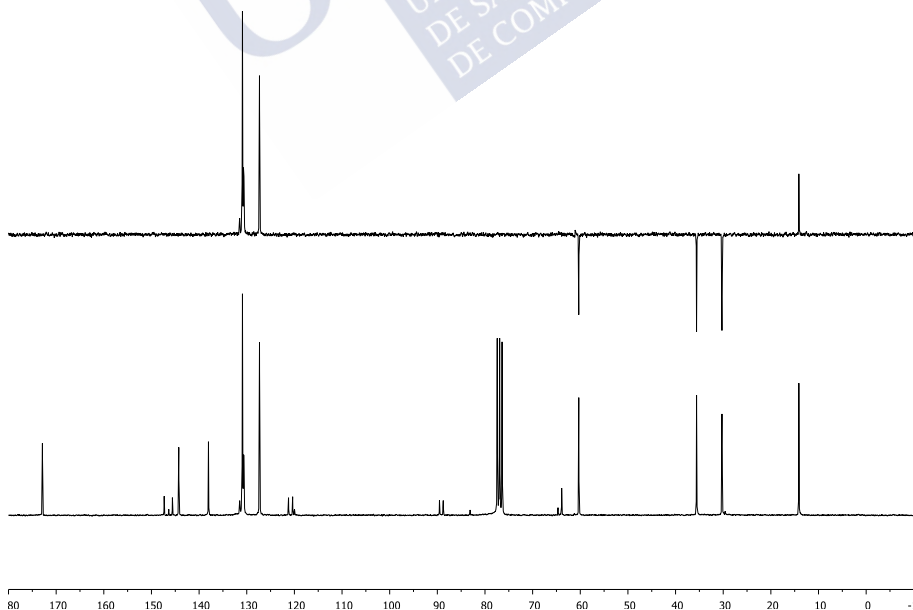


Dendrón protegido DG2-CO₂Et

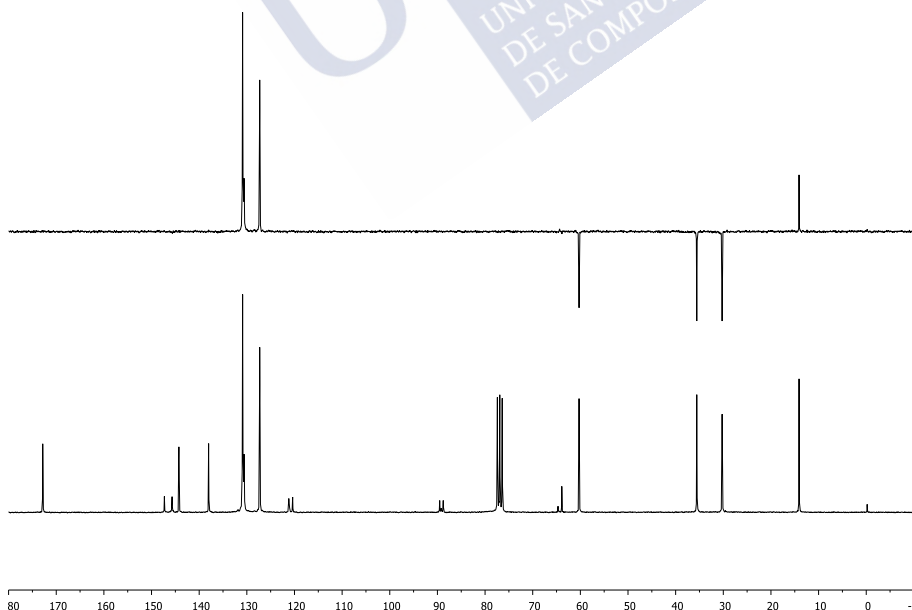
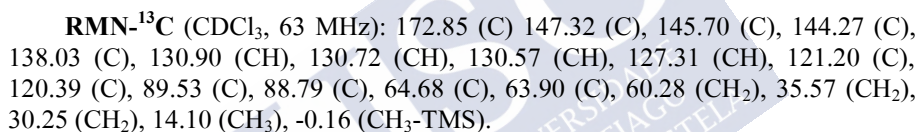
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.37 (14H, m, Ar), 7.13 (14H, d, $J=7.7$ Hz, Ar), 7.05 (36H, s, Ar), 4.10 (18H, q, $J=7.1$ Hz, OCH₂), 3.04 (1H, s, CH), 2.89 (18H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 2.59 (18H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 1.20 (27H, t, $J=7.1$ Hz, CH₃).



RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.88 (C), 147.43 (C), 146.36 (C), 145.60 (C), 144.27 (C), 138.03 (C), 131.49 (CH), 130.90 (CH), 130.58 (CH), 127.32 (CH), 121.23 (C), 121.37 (C), 119.98 (C), 89.55 (C), 88.75 (C), 83.13 (C), 76.41 (C), 64.67 (C), 63.90 (C), 60.31 (CH₂), 35.59 (CH₂), 30.26 (CH₂), 14.13 (CH₃).

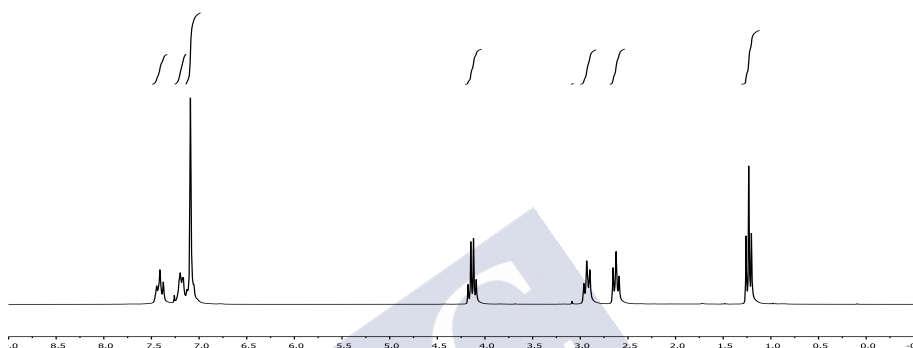


RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.38 (50H, m, Ar), 7.15 (50H, d, *J* = 9.7 Hz, Ar), 7.06 (108H, s, Ar), 4.10 (54H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.90 (54H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 2.59 (54H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 1.20 (81H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 0.25 (9H, s, CH₃(TMS)).

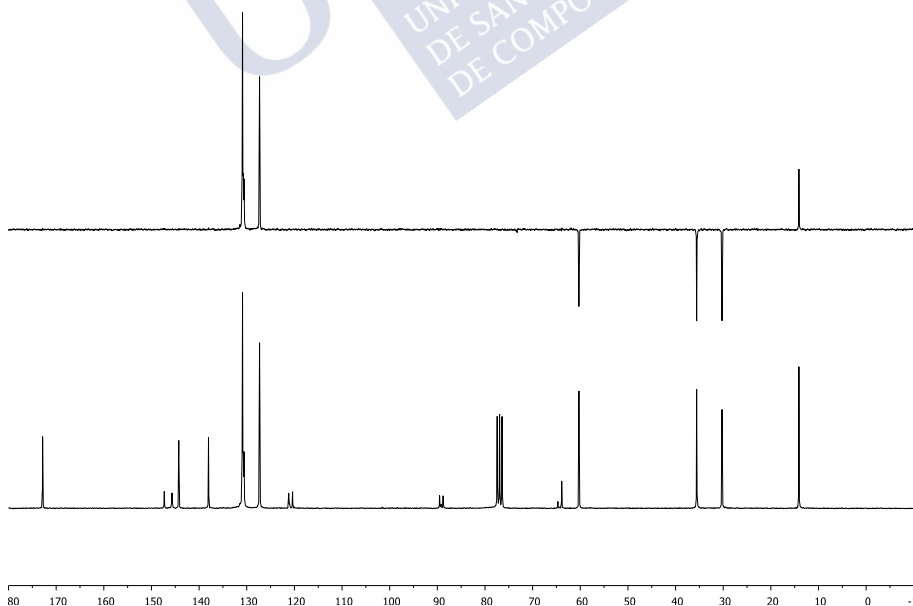


Dendrón DG3

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.41 (50H, m, Ar), 7.15 (50H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.09 (108H, s, Ar), 4.13 (54H, q, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.09 (1H, s, CH), 2.93 (54H, t, J = 7.8 Hz, CH₂), 2.62 (54H, t, J = 7.8 Hz, CH₂), 1.23 (81H, t, J = 7.2 Hz, CH₃).

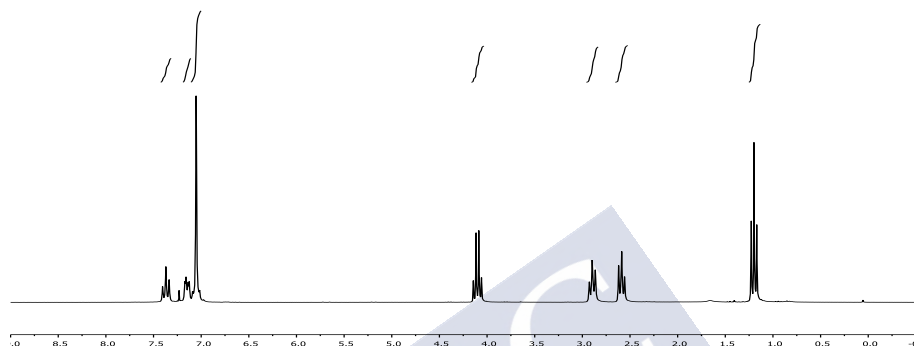


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.86 (C), 147.33 (C), 145.71 (C), 144.27 (C), 138.04 (C), 130.90 (CH), 130.72 (CH), 130.58 (CH), 127.32 (CH), 121.20 (C), 120.39 (C), 89.54 (C), 88.79 (C), 64.69 (C), 63.90 (C), 60.29 (CH₂), 35.58 (CH₂), 30.25 (CH₂), 14.12 (CH₃).

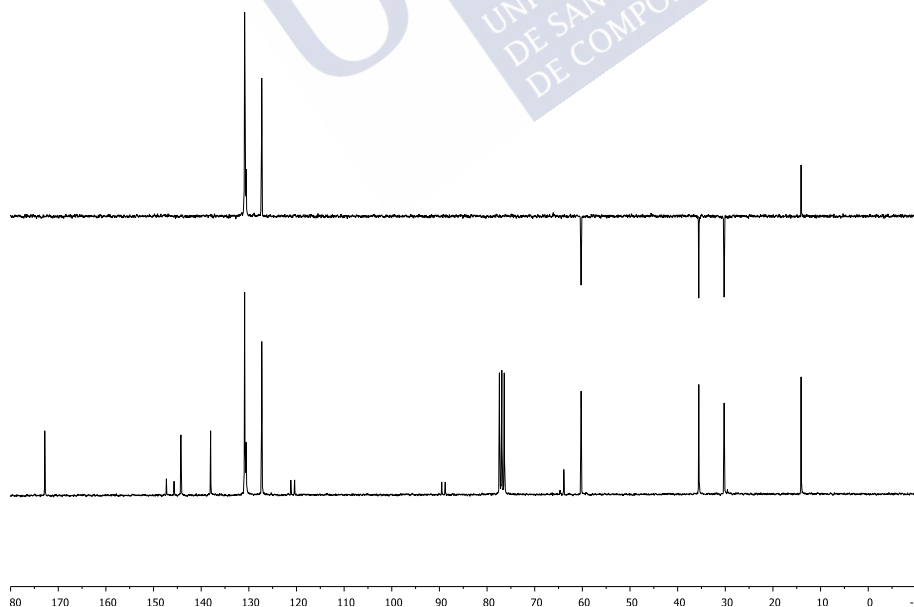


Dendrímero G1-CO₂Et

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.40 (16H, m, Ar), 7.18 (16H, m, Ar), 7.08 (48H, s, Ar), 4.13 (24H, q, $J = 7.1$ Hz, CH₂), 2.92 (24H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂), 2.62 (24H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂), 1.23 (36H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃).

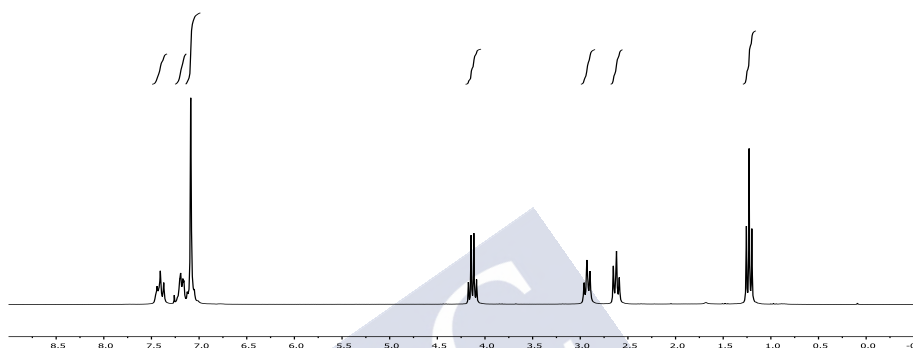


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.84 (C), 147.31 (C), 145.70 (C), 144.27 (C), 138.03 (C), 130.89 (CH), 130.71 (CH), 130.56 (CH), 127.30 (CH), 121.21 (C), 120.40 (C), 89.52 (C), 88.79 (C), 64.67 (C), 63.90 (C), 60.27 (CH₂), 35.57 (CH₂), 30.25 (CH₂), 14.09 (CH₃).

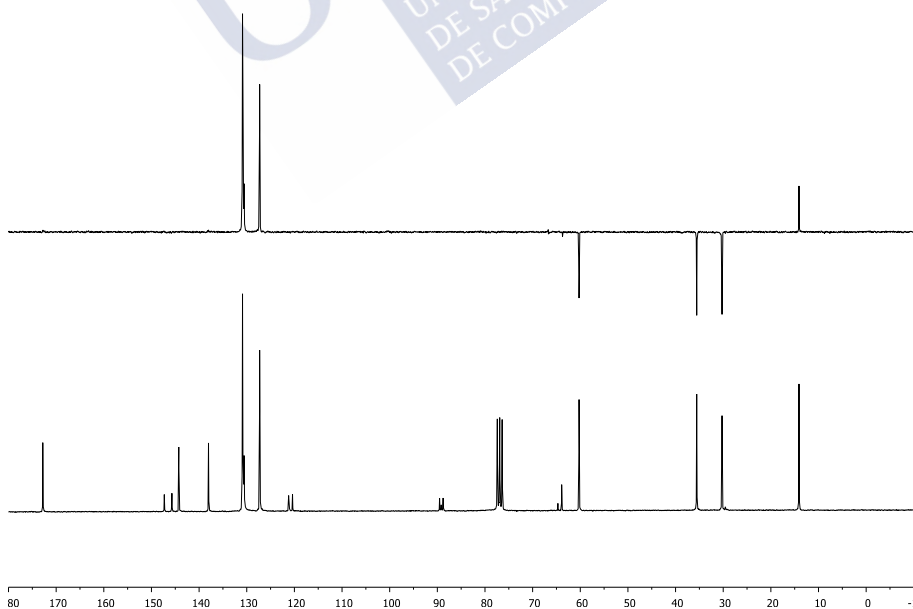


Dendr mero G2-CO₂Et

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.38 (64H, m, Ar), 7.17 (64H, m, Ar), 7.06 (144H, s, Ar), 4.11 (72H, q, *J*= 7.1 Hz, CH₂), 2.90 (72H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 2.60 (72H, t, *J*= 7.8 Hz, CH₂), 1.20 (108H, t, *J*= 7.1 Hz, CH₃).

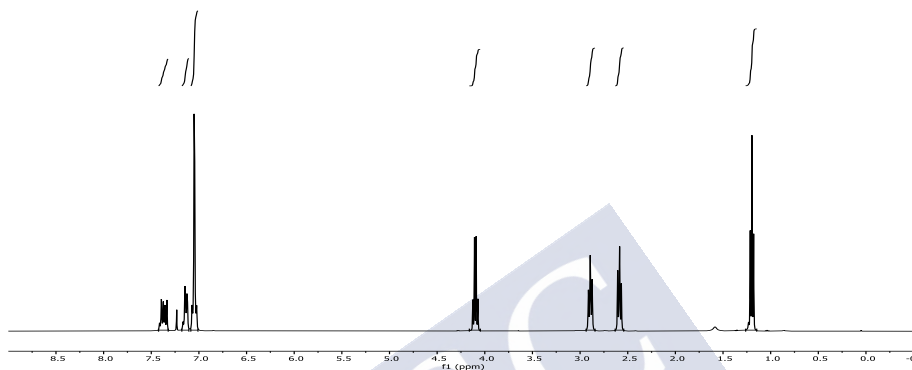


RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.83 (C), 147.32 (C), 145.72 (C), 144.28 (C), 138.04 (C), 130.90 (CH), 130.71 (CH), 130.57 (CH), 127.30 (CH), 121.22 (C), 120.40 (C), 89.54 (C), 88.79 (C), 64.67 (C), 63.91 (C), 60.26 (CH₂), 35.56 (CH₂), 30.25 (CH₂), 14.10 (CH₃).

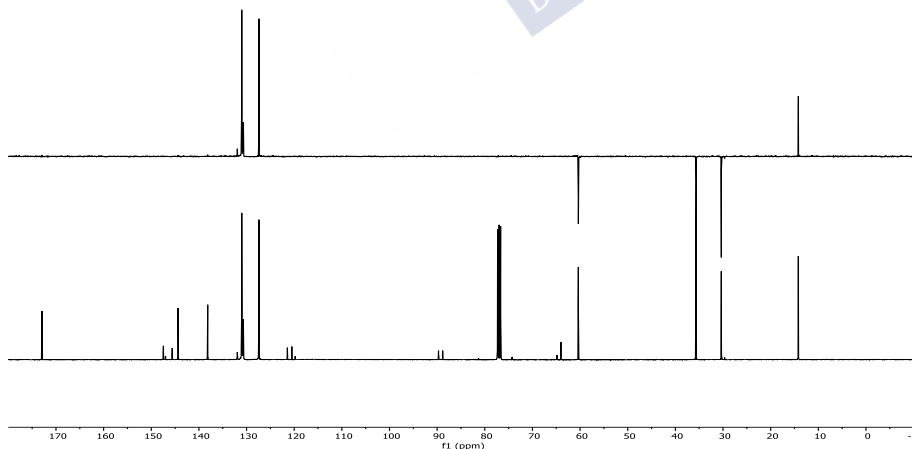


Dendrímtero G2'-CO₂Et

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7.37 (28H, m, Ar), 7.13 (28H, m, Ar), 7.06 (72 H, m, Ar), 4.10 (36H, q, $J=7.1$ Hz, CH₂), 2.89 (36H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 2.59 (36H, t, $J=7.8$ Hz, CH₂), 1.20 (54H, t, $J=7.1$ Hz, CH₃).



CRMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz): 172.94 (C), 147.45 (C), 147.00 (C), 145.60 (C), 144.38 (C), 138.5 (C), 131.95 (CH), 131.06 (CH), 131.01 (CH), 130.97 (CH), 130.78 (CH), 130.67 (CH), 127.40 (CH), 121.43 (C), 120.50 (C), 119.78(C), 89.71 (C), 88.94 (C), 81.32 (C), 74.26 (C), 64.67 (C), 64.02 (C), 60.37 (CH₂), 35.68 (CH₂), 30.36 (CH₂), 14.19 (CH₃).



Índice de Figuras

Figura 1.	Estructura general de un dendrímero de cuarta generación.....	21
Figura 2.	Estrategia de síntesis divergente de dendrímeros.....	22
Figura 3.	Síntesis convergente de dendrímeros.	23
Figura 4.	Método doble fase para la síntesis de dendrímeros.	24
Figura 5.	Estructura de un dendrímero PPI.	25
Figura 6.	Estructura de un dendrímero PAMAM.	25
Figura 7.	Estructura de un dendrímero PAMAM.	26
Figura 8.	Supertripceno de Hart.....	28
Figura 9.	Dendrímero rígido de fenilacetileno de Moore.	29
Figura 10.	Dendrímeros rígidos de polifenileno.....	30
Figura 11.	Dendrímeros sintetizados por el Dr. Urzúa y col.	31
Figura 12.	Síntesis de un dendrímero de segunda generación mediante acoplamiento de Glaser.	31
Figura 13.	Dendrímero de generación 1 con conectores fenilenodietinileno.....	32
Figura 14.	Estructuras híbridas preparadas por el Dr. González.	33
Figura 15.	Estructura de un dendrímero PPI decorado periféricamente con grupos dansilo.....	35
Figura 16.	Estructura general de dendrímeros con propiedades de cristal líquido.....	36
Figura 17.	Caja dendrítica.	38
Figura 18.	Localización del lugar catalítico en dendrímeros.....	39
Figura 19.	Tipos de chips de ADN elaborados con estructuras dendríticas.	46
Figura 20.	Gadomer 17.....	49
Figura 21.	Estructura de un dendriplexo	62
Figura 22.	Estructuras dendriméricas para cultivo de células.	69
Figura 23.	Estructura tridimensional de un dendrímero G2 con grupos polares terminales.....	75

Figura 24. Estructura de los dendrímeros de segunda generación funcionalizados en la periferia, objetivo de este trabajo.....	80
Figura 25. Retrosíntesis del dendrímero G2 y del dendrímero G2'	82
Figura 26. Retrosíntesis de la unidad terminal 3	87
Figura 27. Síntesis del fenol 5	88
Figura 28. Síntesis del compuesto 2	88
Figura 29. Retrosíntesis del compuesto 7	89
Figura 30. Reacción entre el fenol 5 y el propiolato de etilo.	89
Figura 31. Síntesis del triflato 10	90
Figura 32. Acoplamiento entre el triflato 10 y propiolato de etilo.	90
Figura 33. Obtención del compuesto 11	91
Figura 34. Esquema retrosintético de la unidad terminal 13	92
Figura 35. Síntesis del compuesto 12	92
Figura 36. Comparación de espectros de RMN- ¹ H del compuesto 12 y el producto secundario sobrehidrogenado.	93
Figura 37. Síntesis de 14	94
Figura 38. Síntesis del compuesto 13	94
Figura 39. Síntesis de G1-CO₂Et utilizando piperidina como disolvente.....	95
Figura 40. Comparación de los espectros de RMN- ¹ H de los productos del acoplamiento de 15 y 13 en piperidina.	96
Figura 41. Producto secundario 16	96
Figura 42. Síntesis de G1-CO₂Et en THF.....	97
Figura 43. Espectro de RMN- ¹ H del dendrímero G1-CO₂Et	98
Figura 44. Espectro de RMN- ¹³ C del dendrímero G1-CO₂Et	98
Figura 45. Unidades básicas para la obtención de los dendrímeros.....	101
Figura 46. Síntesis del 17	102
Figura 47. Síntesis de 18	103
Figura 48. Reacción del dendrón de segunda generación protegido con hidróxido potásico.	103
Figura 49. Síntesis de DG2-CO₂Et	104
Figura 50. Síntesis del núcleo 15	105
Figura 51. Primera síntesis del dendrímero de segunda generación.	106
Figura 52. Espectro de masas del dendrímero de segunda generación obtenido.	106

Figura 53. Estructura de la impureza de la pararosanilina base.....	107
Figura 54. Espectro de RMN- ¹ H de G1-CO₂Et donde se remarca la señal del grupo metilo adicional presente en una pequeña proporción de los anillos.	108
Figura 55. Preparación del alcohol terciario 4	109
Figura 56. Comparación de los espectros de RMN- ¹ H de las fracciones con distinta pureza del compuesto 4	110
Figura 57. Síntesis del fenol 5	111
Figura 58. Síntesis del triflato 10	111
Figura 59. Síntesis del compuesto 6	112
Figura 60. Preparación del propiolato de dodecilo 22	112
Figura 61. Síntesis del compuesto 23	113
Figura 62. Hidrogenación de los triples enlaces de los compuestos 6 y 23	114
Figura 63. Síntesis de las unidades terminales protegidas.....	114
Figura 64. Desprotección de las unidades terminales protegidas para obtener los dendrones de primera generación.	115
Figura 65. Síntesis de la unidad de ramificación 27	116
Figura 66. Síntesis del dendrón de segunda generación protegido 18	117
Figura 67. Síntesis del dendrón de segunda generación protegido 28 y del dendrímero de primera generación G1'-CO₂C₁₂H₂₅	118
Figura 68. Síntesis del dendrón de segunda generación DG2-CO₂Et	118
Figura 69. Síntesis del dendrón de tercera generación protegido con trimetilsilano DG3-TMS	119
Figura 70. Desprotección del dendrón de tercera generación para obtener el dendrón DG3	120
Figura 71. Síntesis de G1-CO₂Et mediante reacción de Sonogashira.	121
Figura 72. Síntesis del dendrímero de segunda generación G2-CO₂Et	122
Figura 73. Intento de síntesis del dendrímero de tercera generación mediante acoplamiento de Sonogashira entre DG3 y 15	123
Figura 74. Estructura del dendrímero de tercera generación G3	124
Figura 75. Espectro de masas del crudo de la reacción de síntesis de G3-CO₂Et	125
Figura 76. Estructura del compuesto diacoplado.....	126
Figura 77. Estructura del dendrímero de tercera generación G3'	127

Figura 78. Síntesis del dendrímero G2'-CO₂Et	128
Figura 79. Reacción de hidrólisis del dendrímero de primera generación con núcleo diacetileno.....	129
Figura 80. Hidrólisis del dendrímero G1-CO₂Et	130
Figura 81. Hidrólisis del dendrímero de segunda generación con núcleo diacetileno.....	131
Figura 82. Síntesis del dendrímero de segunda generación G2-COOH	132
Figura 83. Estructura de G1-CO₂Et	135
Figura 84. Espectros de RMN del dendrímero G1-CO₂Et	136
Figura 85. Espectro de RMN- ¹ H del dendrímero G1-COOH	138
Figura 86. Estructura del G2-CO₂Et	138
Figura 87. Espectros de RMN del dendrímero G2-CO₂Et	139
Figura 88. Espectro de RMN- ¹ H de G2-COOH	140
Figura 89. Estructura del dendrímero G2'-CO₂Et	140
Figura 90. Espectros de RMN de G2'-CO₂Et	141
Figura 91. Detalle del espectro de RMN- ¹³ C de G2'-CO₂Et	142
Figura 92. RMN- ¹ H de G2'-COOH	142
Figura 93. Comparación de los espectros de RMN- ¹ H de G1'-CO₂C₁₂H₂₅ y G1'-COOH	143
Figura 94. Espectro MALDI-TOF del G1-CO₂Et	144
Figura 95. Fragmento encontrado en el espectro de masas de G1-CO₂Et	145
Figura 96. Espectro MALDI-TOF de G1-COOH	145
Figura 97. Espectro MALDI-TOF del dendrímero G2-CO₂Et	146
Figura 98. Espectro MALDI-TOF del dendrímero G2'-CO₂Et	146
Figura 99. Espectro del dendrímero de segunda generación G2'-COOH	147
Figura 100. Cromatogramas de los dendrímeros G1-CO₂Et , G2-CO₂Et y G2'-CO₂Et y el dendrón DG2-CO₂Et	148
Figura 101. Cromatogramas del dendrón 28 y el dendrímero G1'-CO₂C₁₂H₂₅	149
Figura 102. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{\text{em}} = 354 \text{ nm}$) y de emisión (naranja, $\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$) de G1-CO₂Et en CH ₂ Cl ₂ ($3.96 \times 10^{-6} \text{ M}$) en el	

espectro de absorción y 4.8×10^{-7} M en los de fluorescencia).....	153
Figura 103. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{em} = 354$ nm) y de emisión (naranja, $\lambda_{exc} = 320$ nm) de G2-CO₂Et en CH ₂ Cl ₂ (8.02×10^{-7} M).....	154
Figura 104. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{em} = 362$ nm) y de emisión (naranja, $\lambda_{exc} = 320$ nm) de G1-CO₂Na en agua (7.60×10^{-6} M).	154
Figura 105. Espectros normalizados UV-vis (rojo), y de fluorescencia, de excitación (azul, $\lambda_{em} = 377$ nm) y de emisión (naranja, $\lambda_{exc} = 320$ nm) de G2-CO₂Na en agua (2.01×10^{-6} M).	155
Figura 106. Espectros de absorción UV-visible y fluorescencia a diferentes concentraciones para sulfato de quinina (en H ₂ SO ₄ 5 M), G1-CO₂Et (en CH ₂ Cl ₂), G2-CO₂Et (en CH ₂ Cl ₂), carboxilato sódico de G1-CO₂H (en agua) y carboxilato sódico de G2-CO₂H (en agua).	194
Figura 107. Relación entre la intensidad de fluorescencia integrada y la absorbancia a 320 nm para sulfato de quinina (SQ , <i>series 1</i>), G1-CO₂Et (<i>series 2</i>), G2-CO₂Et (<i>series 3</i>), carboxilato sódico de G1-CO₂H (G1-CO₂Na <i>series 4</i>) y carboxilato sódico de G2-CO₂H (G2-CO₂Na , <i>series 5</i>) a diferentes concentraciones. Ajuste lineal.....	194
Figura 108. Estructura de los dendrímeros de segunda generación G2 y G2'	205
Figura 109. Bloques de construcción de los dendrímeros.....	206
Figura 110. Síntesis del triflato 10	206
Figura 111. Síntesis de 12 y 24	208
Figura 112. Síntesis de 13 y 26	209
Figura 113. Síntesis de DG2-CO₂Et	210
Figura 114. Síntesis de 28 y G1'-CO₂C₁₂H₂₅	210
Figura 115. Síntesis de DG3	211
Figura 116. Síntesis del dendrímero G1-CO₂Et	212
Figura 117. Síntesis del dendrímero G2-CO₂Et	213
Figura 118. Síntesis del dendrímero G2'-CO₂Et	213



Índice de Tablas

Tabla 1.	Pesos moleculares y polidispersidad de los dendrímeros y dendrones sintetizados determinados mediante SEC.	149
Tabla 2.	Resumen de propiedades ópticas.....	156
Tabla 3.	Absorbancia a 320 nm e intensidad de fluorescencia integrada de sulfato de quinina (SC) G1-CO₂Et , G2-CO₂Et y G1-COONa , G2-COONa a diferentes concentraciones.....	193





Bibliografía

(por orden de aparición en la Tesis)

1. E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.
2. G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.
3. (a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132. (b) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466-2468.
4. (a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7646. (b) M. A. Mintzer, M. W. Grinstaff, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 173-190.
5. K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252-4261.
6. Tomalia DA, Baker H, Dewald J, Hall M, Kallos G, Martin S, Roeck J, Ryder J, Smith P, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.
7. F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, A. J. Rackstraw, *Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications*, Wiley-VCH, **2009**, 90
8. A. B. Padias, H. K. Hall, D. A. Tomalia, J. R. McConnell, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5305-5312.
9. M. Jayaraman, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996-12997.
10. C. J. Hawker, R. Lee, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4583-4588.
11. N. Röckendorf, T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *217*, 201-241.
12. G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1207-1209.
13. E. A. Rebrov, A.M. Muzafarov, V.S. Papkov, A.A.Zhdanov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1989**, *309*, 376-380.
14. N. Launay, A. M. Caminade, R. Lahana, J. P. Majoral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1589-1592.

15. (a) H. Hart, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 27-34. (b) H. Hart H, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6905-6912, (c) K. Shahiai, H. Hart, *J. Am. Chem.*, **1990**, 112, 3687-3688.
16. (a) J. S. Moore, Z. Xu, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 261-264. (b) J. S. Moore, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4416-4439.
17. (a) T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chen. Mater.* **1990**, 2, 346-349. (b) T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Bair, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1018-1025.
18. (a) U. M. Wiesler, K. Müllen, *Chem. Commun.* **1999**, 2293-2294. (b) U. M. Wiesler, A. J. Berresheim, F. Morgenroth, G. Lieser, K. Müllen, *Macromolecules* **2001**, 34, 187-199. (c) Herrmann A, Mihov G, Vandermeulen GWM, Klok HA, Müllen K, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3925-3935.
19. (a) M. Torneiro M. A. Regueira, J. I. Urzua, A. Mouriño, ES P201031349 (2010), PCT/ES **2011/070631** (2011). (b) J. I. Urzua, M. A. Regueira, M. Lazzari, M. Torneiro, *Polym. Chem.* **2016**, 7, 5641-5645. (c) J. I. Urzua, M. Torneiro, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13231-13238. (d) J. I. Urzua: Dendrímeros porosos con forma globular persistente. Tesis Doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2015**.
20. D. González: Síntesis y propiedades de polímeros con grupos laterales tioacetato y de copolímeros de bloque con dendrones rígidos. Tesis Doctoral, Universidad de Santiago de Compostela, **2018**.
21. F. Vögtle, S. Gestermann, C. Kauffmann, P. Ceroni, V. Vicinelli, L. De Cola, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12161-12166.
22. B. B. Wang, X. Zhang, X. R. Jia, Z. C. Li, Y. Ji, L. Yang, Y. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15180-15194.
23. L. Brauge, G. Veiriot, G. Franc, R. Deloncle, A. M. Caminade, P. J. Majoral, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11891-11899.
24. (a) A. Androv, M. J. Fréchet, *Chem. Commun.* **2000**, 1707-1710. (b) G. D. D'Ambruoso, D. V. McGrath, *Adv. Polym. Sci.* **2008**, 214, 87-147. (c) A. Nantalaksakul, D. R. Reddy, C. J. Bardeen, S. Thayumanavan, *Photosynth.* **2006**, 87, 133-150. (d) Y. Zeng, Y. Y. Li, J. P. Cheng, G. Q. Yang, Y. Li, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 992-1005.
25. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 99-118.
26. J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226-1229.

27. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 163-261.
28. G. R. Newkome, G.R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russok, K. J. Theriot, C. N. Moorefield, L. E. Rogers, J. E. Miller, T. R. Lieux, M. E. Murray, B. Phillips, L. Pascal, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8458 – 8465.
29. Y. Chujo, H. Matsuki, S. Kure, T. Saegusa, T. Yazawa, *Chem. Commun.* **1994**, 635 – 636.
30. P. Debbage, P. Jaschke, *Histochem. Cell Biol.* **2008**, *130*, 845-875.
31. C. Khemtong, C. W. Kessinger, J. M. Gao, *Chem. Commun.* **2009**, 3497-3510.
32. A. Louic, *Chem. Rev.* **2010**, 3146-3195.
33. H. C. Yoon, M. Y. Hong, H. S. Kim, *Langmuir* **2001**, *17*, 1234-1239.
34. M. Snejdarkova, L. Svobodova, V. Gajdos, T. Hianik, *Materials in Medicine* **2001**, *12*, 1079-1082.
35. H. Kobayashi, M. W. Brechbiel, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 2271-2286.
36. H. Zhang, N. Hu, *Biosens. Bioelectron* **2007**, *23*, 393–399.
37. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 381.
38. N. Frasconi, C. Tortolini, F. BotRe, F. Mazzei, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 7335-7342.
39. D. Wan, T. Imae, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13204–13205.
40. X. Shi, T.R. Ganser, K. Su, L. P. Balogh, J. R. Baker, *Nanotechnology* **2006**, *17*, 1072–1078.
41. B. L. Ibey, H. T. Beier, R. M. Rounds, G. L. Cote, V. K. Yadavalli, M. V. Pishko, *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 7039–7046.
42. E. Hill, R. Shukla, S. S. Park, J. R. Baker, *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18*, 1756–1762.
43. E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 1-8.
44. E. C. Wiener, S. Konda, A. Shadron, M. Brechbiel, O. A. Gansow, *Invest. Radiol.* **1997**, *32*, 748-754.
45. http://www.invivocontrast.com/gadomer_17

46. A. Almutairi, R. Rossin, M. Shokeen, A. Hagooley, A. Ananth, B. Capoccia, S. Guillaudeau, D. Abendschein, C. J. Anderson, M. J. Welch, J. M. J. Fréchet, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 1518-1525.
47. M. C. Parrott, S. R. Benhabbour, C. Saab, J. A. Lemon, S. Parker, J. F. Valliant, Adronov A, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1459-2916.
48. Y. Fu, D. E. Nitecki, D. Maltby, G. H. Simon, K. Berejnoi, H. J. Raatschen, B. M. Yeh, D. M. Shames, R. C. Brasch, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1043-1056.
49. R. Guo, H. Wang, C. Peng, M. Shen, M. Pan, X. Cao, G. Zhang, X. Shi, *J. Phys. Chem. C* **2010** *114*, 50-56.
50. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 438-452.
51. N. Malik, E. G. Evagorou, R. Duncan, *Anticancer Drugs* **1999**, *10*, 767-776.
52. C. C. Lee, E. R. Gillies, M. F. Fox, S. J. Guillaudeau, J. M. Fréchet, E. E. Dy, F. C. Szoka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16649-16654.
53. (a) Y. H. Choe, C. D. Conover, D. Wu, M. Royzen, Y. Gervacio, V. Borowski, M. Mehlig, R. B. Greenwald, *J. Controlled Released* **2002**, *79*, 55-70. (b) O. Schiavon, G. Pasut, S. Moro, P. Orsolini, A. Guiotto, F. M. Veronese, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 123-133.
54. (a) G. Pasut, S. Scaramuzza, O. Schiavon, R. Mendichi, F. M. Veronese, *J. Bioact. Comp. Polym.* **2005**, *20*, 213-230. (b) G. Pasut, F. Greco, A. Mero, R. Mendichi, C. Fante, R. J. Green, F. M. Veronese, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6499-6502.
55. S. J. Zhu, M. H. Hong, G. T. Tang, L. L. Qian, J. Y. Lin, Y. Y. Jiang, Y. Y. Pei, *Biomaterials* **2010**, *31*, 1360-1371.
56. E. C. Wiener, S. Konda, A. Shadron, M. Brechbiel, O. Gansow, *Invest. Radiol.* **1997**, *32*, 748-754.
57. A. Quintana, E. Raczka, L. Pichler, I. Lee, A. Myc, I. Majoros, A. K. Patri, T. Thomas, J. Mule, J. R. Baker, *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 1310-1316.
58. (a) J. F. Kukowska-Latallo, K. A. Candido, Z. Y. Cao, S. S. Nigavekar, I. J. Majoros, T. P. Thomas, L. P. Balogh, M. K. Khan, J. R. Baker, *Cancer Res.* **2005**, *65*, 5317-5324. (b) I. J. Majoros, T. P. Thomas, C. B. Mehta, J. R. Baker, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5892-5899. (c) A. Myc, J. F. Kukowska-Latallo, P. Cao, B. Swanson, J. Battista, T. Dunham, J. R. Baker, *Anticancer Drugs* **2010**, *21*, 186-192.

59. H. Zong, T. P. Thomas, K. H. Lee, A. M. Desai, M. Li, A. Kotlyar, Y. Zhang, P. R. Lcroucil, J. J. Gam, M. M. Banaszak Holl, J. R. Baker, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 982-991.
60. E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491-497.
61. T. L. Kaneshiro, Z. R. Lu, *Biomaterials* **2009**, *30*, 5660-5666.
62. C. Falciani, M. Fabbrini, A. Pini, L. Lozzi, B. Lelli, S. Pileri, J. Brunetti, S. Bindi, S. Scali, L. Bracci, *Molec. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2441-2448.
63. T. P. Thomas, R. Shukla, J. L. Peters, A. M. Desai, J. Kukowska-Latallo, A. K. Patria, A. Koltyar, J. R. Baker, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1109-1115.
64. T. P. Thomas, R. Shukla, A. Koltyar, J. Kukowska-Latallo, J. R. Baker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 700-703.
65. T. P. Thomas, R. Shukla, J. L. Peters, A. M. Desai, A. Koltyar, S. J. Park, J. R. Baker, *Nanotechnology* **2008**, *19*, 295102-295110.
66. (a) M. Triesscheijn, P. Baas, J. H. Schellens, F. A. Stewart, *Oncologist* **2006**, *11*, 1034-1044. (b) N. Nishiyama, H. R. Stapert, G. D. Zhang, D. Takasu, D. L. Jiang, T. Nagano, T. Aida, K. Kataoka, *Bioconjug. Chem.* **2003**, *14*, 58-66. (c) G. D. Zhang, A. Harada, N. Nishiyama, D. L. Jiang, H. Koyama, T. Aida, K. Kataoka, *J. Control Release* **2003**, *93*, 141-150. (d) S. H. Battah, C. E. Chce, H. Nakanishi, S. Gerscher, A. J. MacRobert, C. Edwards, *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12*, 980-988.
67. S. H. Battah, C. E. Chce, H. Nakanishi, S. Gerscher, A. J. MacRobert, C. Edwards, *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12*, 980-988.
68. G. D. Zhang, N. Nishiyama, A. Harada, D. Jiang, T. Aida, K. Kataoka, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1304 - 1309.
69. A. Sousa - Herves, E. Fernandez - Megia, R. Riguerca, *Chem. Commun.* **2008**, 3136 - 3138.
70. S. Shukla, G. Wu, M. Chatterjee, W. L. Yang, M. Sekido, L. A. Diop, R. Muller, J. J. Sudimack, R. J. Lee, R. F. Barth, W. Tjarks, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 158 - 167.
71. (a) W. L. Yang, G. Wu, R. F. Barth, M. R. Swindall, A. K. Bandyopadhyaya, W. Tjarks, K. Tordoff, M. Moeschberger, T. J. Sferra, P. J. Binns, K. J. Riley, M. J. Ciesielski, R. A. Fenstermaker, C. J. Wikstrand, *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 883-891. (b) W. L. Yang, R. F. Barth, G. Wu, S. Kawabata, T. J. Sferra, A. K. Bandyopadhyaya, W. Tjarks, A. K. Ferketich, M. L. Moeschberger, P. J. Binns, K. J. Riley, J. A. Coderre, M. J. Ciesielski, R. A. Fenstermaker, C. J. Wikstrand, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 3792-3802.
72. J. F. G. A. Jansen, E. M. M. Debrabandervandenberg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226-1229.

73. L. M. Kaminskas, V. M. McLeod, B. D. Kelly, et al., *Nanomedicine* **2012**, 8, 103-101.
74. G. F. Pan, Y. Lemmouchi, E. O. Akala, O. Bakare, *J. Bioact. Comp. Polym.* **2000**, 20, 113-128.
75. A. V. Ambade, E. N. Saviriar, S. Thayumanaban, *Molec. Pharm.* **2005**, 2, 264-272.
76. M. A. Quadir, M. R. Radowski, F. Kratz, K. Licha, P. Hauff, R. Haag, *J. Control. Release* **2008**, 132, 289-294.
77. M. L. Ma, Y. Y. Cheng, Z. H. Xu, P. Zu, H. Qu, Y. J. Fang, T. W. Xu, L. P. Wen, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 93-98.
78. L. Balong, D. R. Swansin, D. A. Tomalia, G. L. Hagnauer, A. T. MacMAanus, *Nano Lett.* **2001**, 1, 18-21.
79. T. R. Hoare, D. S. Kohane, *Polymer* **2008**, 49, 1993-2007.
80. T. F. Vandamme, L. Brobeck, *J. Control. Release* **2005**, 102, 23-38.
81. A. Asthana, A. S. Chauhan, P. V. Diwan, N. K. Jain, *AAPS PharmSciTech* **2005**, 6, E536-E542.
82. D. Bhadra, A. K. Yadav, S. Bhadra, N. K. Jain, *Int. J. Pharm.* **2005**, 295, 221-233.
83. P. Singh, U. Gupta, A. Asthana, N. J. Jain, *Bioconjugate. Chem.* **2008**, 19, 2239-2252.
84. R. S. Dhanikula, A. Argaw, J. F. Bouchard, P. Hildgen, *Molec. Pharm.* **2008**, 5, 105-106.
85. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 413-426.
86. M. Ferenc, E. Pedziwiatr-Werbicka, K. E. Nowak, B. Klajnert, J. P. Majoral, M. Bryszewska, *Molecules* **2013**, 18, 4451-4466.
87. J. Haensler, F. C. Szoka, *Bioconjugate Chem.* **1993**, 4, 372-379.
88. M. X. Tang, C. T. Redemann, F. C. Szoka, *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 703-714.
89. G. Navarro, C. T. de Ilarduya, *Nanomedicine: NBM* **2009**, 5, 287-297.
90. T. Kim, H. J. Seo, J. S. Choi, H. S. Jang, J. Baek, K. Kim, J. S. Park, *Biomacromolecules* **2004**, 5, 2487-2492.

91. R. Qi, Y. Grao, Y. Tang, R. R. He, T. L. Liu, Y. He, S. Sun, B. Y. Li, G. Liu, *AAPS PharmSciTech.* **2009**, *11*, 395-405.
92. X. Q. Zhang, X. L. Wang, S. W. Huang, R. X. Zhuo, Z. L. Liu, H. Q. Mao, K. W. Leong, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 341-350.
93. B. H. Zinselmeyer, S. P. Mackay, A. G. Schatzlein, I. F. Uchegbu, *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 960-967.
94. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 422-425.
95. S. Kasai, H. Nagasawa, M. Shimamura, Y. Uto, H. Hori, *Med. Chem, Lett.* **2002**, *12*, 951-954.
96. S. Shaunak, S. Thomas, E. Gianasi, A. Godwin, E. Jones, I. Teo, K. Mireskandari, P. Luthert, R. Duncan, S. Patterson, P. Khaw, S. Brocchini, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 977-984.
97. K. T. Al-Jamal, W. T. Al-Jamal, S. Akerman, J. E. Podesta, A. Yilmazer, J. A. Turton, A. Bianco, N. Vargesson, C. Kanthou, A. T. Florence, G. M. Tozer, K. Kostarelos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 3966-3971.
98. S. André, R. J. Pieters, I. Vrasidas, H. Kaltner, L. Kuwabara, F. T. Liu, R. M. J. Liskamp, H. J. Gabius, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 822-830.
99. M. K. Calabretta, A. Kumar, A. M. McDermott, C. Z. Cai, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1807-1811.
100. A. I. Lopez, R. Y. Reins, A. M. McDermontt, B. W. Trautner, C. Cai, *Molec. Bio. Syst.* **2009**, *5*, 1148-1156.
101. B. Wang, R. S. Navath, A. R. Menjoge, B. Balakrishnan, R. Bellair, H. Dai, R. Romero, S. Kannan, R. M. Kannan, *Int. J. Pharm.* **2010**, *395*, 298-308.
102. J. Solassol, C. Crozet, V. Perrier, J. Leclaire, F. Beranjer, A. M. Caminade, B. Meunier, D. Dormont, P. J. Majoral, S. Lehmann, *J. Gen. Virol.* **2004**, *85*, 1791-1799.
103. P. M. H. Heegaard, H. G. Pedersen, J. Flink, U. Boas, *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 127-133.
104. B. Klajnert, D. Appellans, H. Komber, N. Mongner, S. Schwarz, S. Richter, B. Brutschy, M. Ionov, A. K. Tonkikh, M. Bryszewska, B. Voilt, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7030-7041.
105. R. S. Meyers, F. S. Juhn, A. P. Griset, N. R. Luman, M. W. Grinstaff, *J. Am. Chem.* **2008**, 14444.
106. M. Moulard, H. Lortat-Jacob, I. Mondor, G. Roca, R. Wyatt, J. Sodroski, L. Zhao, W. Olson, P. D. Kwong, Q. J. Sattentau, *J. Virol.* **2000**, *74*, 1948-1960.

107. R. Gras, L. Almonacid, P. Ortega, R. J. Serramia, R. Gomez, F. J. De la Mata, L. A. Lopez-Fernandez, M. A. Muñoz-Fernandez, *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 577-586.
108. L. Griffe, M. Poupot, P. Marchand, A. Maraval, C. O. Turrin, O. Rolland, P. Métivier, G. Bacquet, J. J. Fournié, A. M. Caminade, R. Poupot, J. P. Majoral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2523-2526.
109. A. S. Chauhan, P. V. Diwan, N. K. Jain, D. A. Tomalia, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1195-1202.
110. S. Shaunak, S. Thomas, E. Gianasi, A. Godwin, E. Jones, I. Teo, K. Mireskandari, P. Luther, R. Duncan, S. Patterson, P. Khaw, S. Brocchini, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 977-984.
111. M. W. Grinstaff, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2838-2846.
112. M. Goldberg, R. Langer, X. Q. Jia, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2007**, *18*, 241-268.
113. A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons **2011**, 498-499.
114. J. F. Bermejo, P. Ortega, L. Chonco, R. Eritja, R. Samaniego, M. Müllner, E. de Jesus, J. F. de la Mata, J. C. Flores, R. Gómez, A. Muñoz-Fernandez, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 483-495.
115. www.starpharma.com/vivagel.
116. J.J. Jain, *Special Report on Gene Therapy Companies*. John Wiley & Sons **2000**, 219.
117. www.starpharma.com/drug_delivery/dep_docetaxel
118. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
119. C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.
120. S. Campaña: Desarrollo de nanopartículas dendríticas PEGiladas. Trabajo fin de máster, Universidad de Santiago de Compostela, 2014.
121. M. Gallina, B. Baytekin, C. Schalley, P. Ceroni, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1528-1535.
122. S. Nobusue, Y. Mukai, Y. Fukumoto, R. Umeda, K. Tahara, M. Sonoda, Y. Tobe, J. Kim, S. Chang, *Chem. Commun.* **2008**, 3052-3054.
123. S. Nobusue, Y. Mukai, Y. Fukumoto, R. Umeda, K. Tahara, M. Sonoda, Y. Tobe, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12814-12824.

124. C. M. Lombardo, S. J. Welsh, S. J. Strauss, A. G. Dale, A. K. Todd, R. Nanjunda, W. D. Wilson, S. Neidle, *Bioinorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5984-5988.
125. (a) M. Simard, D. Su, J. D. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4696-4698. (b) D. Su, F. M. Menger, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1485-1488.
126. D. Su, F. M. Menger, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1485-1488.
127. J. E. Baldwin, R. E. Adlington, S. H. Ramchandar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3413-3428.
128. A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213-2228.
129. Y. Yamaguchi, Y. Shimoi, T. Ochi, T. Wakamiya, Y. Matsubara, Z. Yoshida, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 5074-5084.
130. A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst* **1983**, 108, 1067-1071.
131. Brawn HC. *Organic Synthesis via Boranes*. John Wiley & Sons: New York, **1975**
132. Kauffman GB, Teler L.A. tetrakis[Yodo(tri-*N*-butylphosphine)-copper(I)] and iodo-(2,2-bipyridine)-(tri-*N*-butyl phosphine)copper(I). *Inorg.Synth.* **1963**, 7, 9-12.
133. A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst* **1983**, 108, 1067-1071.
134. A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213-2228.
135. C. Redshaw, M. R. J. Elsegood, J. W. A. Freese, S. Ashby, Y. Chao, A. Mueller, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6627-6629.